Aus der II. Medizinischen Universitätsklinik der Charité in Berlin
(Direktor: Prof. Dr. Gustav von Bergmann)

# Der Einfluß des Chinins auf den Kohlenhydratstoffwechsel

**Eine zusammenfassend-kritische und experimentelle Studie**

## Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des
**Medizinischen Doktorgrades**
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin

vorgelegt von

**Mykola Nestor Andrij Hruškevyč**
aus Stanislau in der West-Ukraine

Tag der Promotion: 21. November 1940

1940

Verlag M. Dittert & Co., Dresden A 16, Pfotenhauerstraße 28/30

M 322

Gedruckt mit Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Lothar Kreuz
Referent: Prof. Dr. Carlo Brentano
Korreferent: Prof. Dr. Gustav von Bergmann

R. UNIV.
BIB[illegible]WEEK
LEIDEN

# INHALT


Seite

*I. Einleitung* . . . . . 7

*II. Bisherige Untersuchungen* . . . . . 9

A. Die Zwischenprodukte des Kohlenhydratstoffwechsels und Chinin . . . . . 9

1. ZUCKERWERTE u. Chinin . . . . . 9

a) Chinin u. GLYKOSURIE . . . . . 9

b) Chinin u. GLYKÄMIE . . . . . 11

1) bei normalem Blutzucker . . . . . 12

$\alpha$) bei Tieren . . . . . 12

$\beta$) bei Menschen . . . . . 13

2) bei erhöhtem Blutzucker . . . . . 14

$\alpha$) bei zuckerkranken Menschen . . . . . 14

$\beta$) bei diabetischen Tieren . . . . . 15

3) — Insulin . . . . . 15

4) — Adrenalinsystem u. Sympathicus . . . . . 16

5) — Adrenalinhyperglykämie . . . . . 17

6) — sympathicuslähmende Gifte (Ergotamin, Ergotoxin, Yohimbin) . . . . . 18

7) — parasympathicusreizende Gifte (Pilokarpin, Pituitrin, Pikrotoxin) . . . . . 19

8) — andere Gifte . . . . . 20

$\alpha$) — Gangliengift — Nikotin . . . . . 20

$\beta$) — Zentralgift — Diuretin . . . . . 20

9) — Zuckerstichhyperglykämie . . . . . 20

10) — Hyperglykämie nach Zuckerdarreichung . . . 20

2. KETONKÖRPER u. Chinin . . . . . 21

B. Die Zwischenprodukte des Muskelglykogenabbaus und Chinin . . . . . 22

3. MILCHSÄURE u. Chinin . . . . . 22

4. KREATIN u. Chinin . . . . . 23

5. PHOSPHORSÄURE u. Chinin . . . . . 24

C. Die Veränderungen in den Körperorganen — als Zeichen der Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch Chinin . . . . . 25

*III. Eigene Versuche* . . . . . 28

A. METHODE . . . . . 28

B. CHININ-PRÄPARATE . . . . . 29

C. BESPRECHUNG DER VERSUCHE . . . . . 29

a) Stoffwechselgesunde Versuchspersonen (V. 1—7) . . . 29

b) Versuchspersonen mit gestörtem Stoffwechsel [Hyperthyreoidismus (V. 8—10 u. 13), Diabetes mellitus (V 11 u. 12)] . 38

c) Zusammenfassende Besprechung der Versuchsergebnisse . 47

Seite

*IV. Der Mechanismus der Chininwirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel* . . . . . 52

A. Chinin im Organismus . . . . . 52
a) — im Blut . . . . . 52
b) — in den Erythrocyten . . . . . 52
c) — in den verschiedenen Organen . . . . . 53
B. Die Regulationen des Kohlenhydratstoffwechsels und das Chinin . . . . . 53
1. DAS GEWEBE UND CHININ . . . . . 54
a) Chemismus der Zelle u. Ch. . . . . 54
b) Lebensprozesse der Zelle u. Ch. . . . . 55
α) Ch. als PROTOPLASMAGIFT . . . . . 55
β) Ch. und FERMENTE . . . . . 56
γ) Probe d. Versöhnung . . . . . 59
c) Gaswechsel u. Ch. . . . . 60
α) Zellatmung u. Ch. . . . . 60
β) Grundumsatz u. Ch. . . . . 61
d) Eiweiß- u. Fettstoffwechsel u. Ch. . . . . 61
2. CHININ UND DIE INNERE SEKRETION . . . . . 62
3. DAS NERVENSYSTEM UND CHININ . . . . . 64
a) Vegetative Steuerung . . . . . 64
b) Vegetative Gifte . . . . . 66
c) Ch. u. vegetative Innervation verschiedener Organe . . 67
d) Ch. u. Zentralnervensystem . . . . . 69
e) Beeinflussung d. Kohlenhydratstoffwechsels . . . . 70
4. ANDERE ERKLÄRUNGEN . . . . . 74
C. UNSERE ANSICHT über den Mechanismus . . . . . 75

*V. Medikamentöse Therapie der Zuckerkrankheit* . . . . 80
a) Insulinähnliche Pharmaka . . . . . 80
b) Chinin in der Diabetestherapie . . . . . 82

*VI. Zusammenfassung* . . . . . 85

*VII. Literaturverzeichnis* . . . . . 87

Lebenslauf . . . . . 95

## Abkürzungen:

| | |
|---|---|
| Aufl. | = Auflage |
| bes. | = besonders |
| bihydrochl. | = bihydrochloricum (bimuriaticum) |
| bimur. | = bimuriaticum (bihydrochloricum) |
| Blz. | = Blutzucker |
| bzw. | = beziehungsweise |
| ca. | = circa |
| Ch., Chin. | = Chinin, Chininum |
| d. | = der, die, das |
| d. h. | = das heißt |
| dihydrochl. | = dihydrochloricum |
| Dos. | = Dosis |
| ev. | = eventuell |
| G.U. | = Grundumsatz |
| hydrochl. | = hydrochloricum (muriaticum) |
| im. | = intramuskulär |
| insbes. | = insbesondere |
| iv. | = intravenös |
| Kg. | = Körpergewicht |
| Kh. | = Kohlenhydrate |
| kl. | = klein |
| Kr. | = Kreatin |
| m. | = mit |
| mell. | = mellitus |
| Min. | = Minute |
| mur. | = muriaticum (hydrochloricum) |
| n. | = nach |
| o. | = oder |
| pdie | = pro die |
| pdo. | = pro dosi |
| pos | = per os |
| S. | = Seite |
| s. | = siehe |
| s. g. | = so genannt |
| sk. | = subkutan |
| Std. | = Stunde |
| sulf. | = sulfuricum |
| u. | = und |
| u. a. | = und andere, unter anderem |
| usw. | = und so weiter |
| V. | = Versuch |
| v. | = von |
| vrgl. | = vergleiche |
| z. B. | = zum Beispiel |
| Zit. | = Zitat |

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550812_0206

# I. Einleitung

Die Untersuchungen über den Einfluß des Chinins auf den Kohlenhydratstoffwechsel sind ziemlich alt, sie dauern schon ein Jahrhundert. Besonders im vorigen Jahrhundert, als die Diabetesäthiologie noch ganz ungeklärt war, versuchte man verschiedene Medikamente und unter ihnen auch das Chinin zur Diabetestherapie anzuwenden. Als erster hat Albers [4] im Jahre 1833 diesbezügliche Versuche mit dem Chinin veröffentlicht. Als Objekt der Untersuchungen diente jahrzehntelang ausschließlich der Mensch, bei dem gewöhnlich nur die Änderungen des Zuckergehaltes im Urin nach der Chininverabreichung beobachtet wurden. Erst in diesem Jahrhundert beginnen die Forscher auch die Tiere zu den Experimenten für die Lösung der Frage zu benutzen. Man legt jetzt mehr Wert auf die Bestimmung der Verschiebungen in der chemischen Zusammensetzung des Blutes — besonders des Blutzuckers, die zuverlässiger als die Urinveränderungen sind. Den Anfang dieser neuen Untersuchungsverfahren hat Silberstein [247] mit seiner Publikation im Jahre 1915 gemacht.

Die verschiedenen Forscher sind in ihren Versuchen häufig zu den verschiedenen, auf den ersten Blick sogar ganz gegensätzlichen Resultaten gekommen. Es geschah besonders deshalb, weil sie mit verschiedenen Mengen Chinins arbeiteten. Es gibt zwar Verfasser (v. Wicht [287]), die aus dem pharmakologischen Effekt der großen, toxischen Dosen die Schlüsse über die Wirkung des Chinins ziehen und sie verallgemeinen, was sich aber gerade beim Chinin als ganz falsch erwiesen hat, weil verschiedene Chinindosen in der Tat ganz verschiedene Wirkungen, wie es unten gezeigt wird, hervorrufen. Wenn wir die Dosierung berücksichtigen, so werden wir imstande sein, fast alle bunten Versuchsergebnisse der verschiedenen Autoren leicht versöhnen zu können.

Die verschiedenen Verfasser geben leider in den Berichten über ihre Untersuchungen nicht immer und nicht bei jedem Versuch klar die angewandte Dosis oder Konzentration von Chinin an; häufig begnügen sie sich mit einer allgemeinen Bezeichnung (klein, groß, hoch, toxisch, tödlich usw.), was, individuell betrachtet, ganz verschiedene Werte sein können. Besonders schwierig ist es oft bei vielen ausländischen Arbeiten, die man in der Mehrzahl der Fälle nur aus kurzen deutschen

Zusammenfassungen kennenlernen kann, und wo gewöhnlich die Menge nur allgemein bezeichnet ist, sich über die verwendete Dosis oder Konzentration zu unterrichten. Da für uns die Kenntnis der wirklich gebrauchten Chininmengen als besonders wichtig erscheint, haben wir uns bemüht, die allgemeinen Bezeichnungen in möglichst konkrete Grenzen festzulegen. Es wird als Grundlage der Gaben nicht die Einzeldose, sondern die Gabe pro 1 kg des Körpergewichts und für die Konzentrationen das prozentuale Verhältnis angenommen. In Rücksicht auf die Chininwirkung im Kohlenhydratstoffwechsel nehmen wir für die Bezeichnung der zugeführten Chininmengen folgendes Schema an:

| Dosis g pro 1 kg Kg. | | Konzentration in % | |
|---|---|---|---|
| sehr klein | < 0,005 g/kg | sehr niedrig | < 0,0001% |
| klein | 0,005—0,05 g/kg | niedrig | 0,0001—0,001 % |
| groß | 0,05—0,5 g/kg | hoch | 0,001 —0,01 % |
| sehr groß | > 0,5 g/kg | sehr hoch | > 0,01 % |

Die scharfe Grenze zwischen den einzelnen Chinindosen oder -konzentrationen läßt sich nicht feststellen, weil die Empfindlichkeit gegen das Chinin der verschiedenen Individuen und Organe dabei auch in verschiedenen Umständen sehr verschieden ist.

---

Als Ziel dieser Arbeit haben wir uns gestellt, eine möglichst erschöpfende Übersicht der bisherigen Untersuchungen, die sich mit der Frage des Chinineinflusses auf den Kohlenhydratstoffwechsel beschäftigen, durch einige eigene Versuche vervollständigt, zu geben und auf Grund dessen zu allgemeinen Schlüssen über den Mechanismus der Chininwirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel zu kommen, wie auch die Möglichkeiten der Chininanwendung beim Diabetes mellitus zu klären.

# II. Bisherige Untersuchungen

Für die Vollständigkeit der Darstellung haben wir uns bemüht, alle Publikationen, die irgendeinen Einfluß des Chinins auf den Kohlenhydratstoffwechsel illustrieren können, herauszufinden. Um eine gute Übersicht über die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchungen zu erreichen, haben wir die verschiedenen diesbezüglichen Versuche aus den einzelnen Arbeiten herausgenommen und in den entsprechenden Gruppen möglichst chronologisch vergleichend geordnet, was wir in diesem Abschnitte darstellen werden.

## A. Die Zwischenprodukte des Kohlenhydratstoffwechsels in der Leber und Chinin.

### 1. ZUCKERWERTE UND CHININ.

Es wurde besonders reichlich von den verschiedenen Forschern das Verhalten des Zuckers, des Produktes des intermediären Glykogenabbaues in der Leber, zuerst nur im Urin und dann auch im Blut unter dem Einfluß des Chinins untersucht.

#### a) Chinin und GLYKOSURIE.

Wie früher schon erwähnt, wurden schon lange die entsprechenden Versuche am Menschen, insbesondere dem Zuckerkranken, gemacht. Die verwendeten Dosen mußten dabei selbstverständlich therapeutisch, also nicht groß, sondern klein sein.

Albers [4] hat als erster Chinin (mit Opium) in 3 Fällen von schwerer Zuckerkrankheit angewendet und hat es auch nach längerer Anwendung wertlos gefunden, da er manchmal sogar eine Verschlechterung der Diabeteserscheinungen beobachtete.

Knauf [138] hat 3 Fälle des Diabetes veröffentlicht, die mit dem Chinin ohne Erfolg behandelt worden waren.

Blumenthal [23] berichtet über einen Fall von wahrscheinlich leichtem Diabetes, bei dem es gelungen war, im Chinin (als Ch. mur. 2,0—0,4 g pdie) ein Mittel zu finden, welches jederzeit den Zuckergehalt des Harns (auch bei täglicher Ausscheidung 77,0 g) auf Null herabsetzte. Seit dieser Zeit emp-

fiehlt er immer seinen Diabetikern bei gemischter Kost Chinin in der Dosis v. 0,4—0,8 g pdie.

Kratschmer [139] beobachtete bei einem Konsum von 12,0 g Chinin innerhalb 13 Tage eine Vermehrung der Zuckerausscheidung und Steigerung anderer diabetischer Symptome.

Ebstein und Müller [71] hatten beobachtet, daß Chinin in einem Fall der Zuckerruhr bis 2,0 g pdie appliziert, ganz in Stich ließ.

Mayer [178] berichtet über 3 Fälle der Diabetesbehandlung mit Chinin. In einem schweren Falle wandte er Chinin 2mal tägl. v. 0,3 g anfangs „mit überraschendem Erfolg", später aber ohne Effekt an. In einem zweiten Falle vermochte er durch Einzeldosen v. 0,3 g Chinin (Tagesgabe nicht genannt) die tägliche Zuckerausfuhr von 200,0 g auf 24,8 bis 15,5 g herabzusetzen. Der dritte Fall, schwere Form des Diabetes, wies einen bescheidenen Erfolg (von 210,0 g auf 120,5 g Zuckerausfuhr). Der Verfasser spricht sich für die häufigere Anwendung des Chinins beim Diabetes in größeren Dosen aus.

Whytt, Harris, Höger, Richter und Jakisch hatten mit Vorliebe den Diabetes mit Chininpräparaten behandelt [n. 49].

Frerichs [n. 49] verordnete regelmäßig den Diabetikern Chinin nur als symptomatisches Mittel.

V. Cantani [n. 49] hat einen Fall von Diabetes mell. durch allgemeinen Gebrauch eines Chinindecots bei gleichzeitiger reichlicher Fleischkost geheilt.

A. Cantini [49] fand, daß Chinin keinerlei Einfluß auf das Verschwinden der Melliturie solcher Zuckerkranker habe, bei denen die einige Monate fortgesetzte exklusive Fleischkost den Zucker aus dem Harn nicht verschwinden läßt. In zwei Fällen sah er sogar eine Vermehrung der Glykosurie.

Diehl [n. 241] sah in zwei Fällen die Zuckerausscheidung unter Chiningebrauch tatsächlich herabgehen.

Senator [241] sah einmal in einem schweren Falle der Zuckerruhr eine deutliche Herabsetzung der Glykosurie durch Chinin (2,0 g pdie).

Fürbringer [86] hat beobachtet, daß es bei der Chininmedikation (3- bis 10mal tägl. 0,3 g Ch. sulf.) beim Diabetes in den ersten Tagen zu einer sehr geringen Zuckerverminderung im Urin kommt, auf den ganzen diabetischen Prozeß es aber ohne Einfluß ist und darum auch keine Steigerung des Körpergewichtes zu konstatieren gewesen ist.

Lécorché [147] und Legendre [148] haben gute Erfolge der Diabetesbehandlung mit Chinin beobachtet.

Worms [290, 291, 292] hat immer Chinin bei Diabetes empfohlen. Er gab Chininum sulf. in Dosen v. 0,2—0,33 g pdie; es soll in relativ kurzer Zeit eine Verminderung der Glykosurie gerade bei kohlenhydratreicher Kost bewirken.

Odin [204] hat das Verschwinden der Glykosurie nach Chinin beobachtet.

Leyden [153] hat das beobachtete Verschwinden der Glykosurie nach Chinin auf verminderte Nahrungsresorption zurückgeführt.

Meyer [181], Monti [184], West [286] und Robin [225, 226] wendeten mit kleinerem oder größerem Erfolg Chinin in der Diabetestherapie an [n. 267].

Steffan [n. 135] beobachtete die Vermehrung der alimentären Glykosurie nach Chinin.

Kaufmann [135] berichtet, daß er nie bei den Diabetikern Chinin in rationeller Weise verabreicht hat. Er beschreibt einen Fall des Diabetes, bei dem mehrere Tage 1,0 g Chinin wegen der Migräne gegeben wurde. Das Resultat der Urinuntersuchungen spricht gegen die Wirksamkeit des Chinins im antiglykosurischen Sinne, weil auch gerade nach Chininverabreichung vermehrte Glykosurie beobachtet wurde.

Starkenstein [264] beobachtete bei 2 Kaninchen die Hemmung der Adrenalinglykosurie nach großen Chinindosen (0,5 g / pro ca. 1,2 kg — pos).

Silberstein [247] fand in 14 Versuchen an 6 Hunden, daß Chinin in großen Gaben (Ch. mur. 0,5—2,0 g / pro 6—9,8 kg — pos o. sk.) die Glykosurie nebst der Hyperglykämie verursacht.

Smorodinzew [253] berichtet, daß die bei Malaria auftretende Glykosurie unter der Chininbehandlung verschwindet.

Paolini [210] beobachtete bei einem leichten und zwei mittelschweren Diabetikern einen günstigen Einfluß des Chinins (Ch. bimur. 1,5 g pdie) auf die Zuckerausscheidung, bei schweren sah er aber keinen Einfluß auf die Glykosurie. Beim partiell pankreasdiabetischen Hunde waren 0,5—1,0 g Chin. mur., sk. injiziert, ohne Einfluß auf die Glykosurie.

Jacchia [121] sah bei den Diabetikern nach 0,4—0,6 g Chin. mur. iv. o. im. keinen oder rasch vorübergehenden Einfluß im Sinne der Verminderung der Glykosurie.

Zusammenfassend können wir sagen, daß verschiedene Verfasser keinen konstanten Einfluß der kleinen Chinindosen auf die Zuckerausscheidung im Urin gesehen haben. Die Verminderung der Glykosurie haben beobachtet: Blumenthal, Whytt, Harris, Höger, Richter, Jakisch, Frerichs, V. Cantani, Diehl, Senator, Lécorché, Legendre, Worms, Odin, Leyden, Smorodinzew und Paolini, teilweise auch — Meyer, Monti, West und Robin; die vorübergehende Verminderung — Mayer, Fürbringer, Jacchia. Hemmung der Adrenalinhyperglykämie wurde nach größeren Dosen von Starkenstein beobachtet. Keinen Einfluß haben gesehen: Albers, Knauf, Ebstein u. Müller, Kaufmann und Jacchia. Vergrößerung der Glykosurie haben gefunden: Albers, Kratschmer, A. Cantani, Steffan, Kaufmann und Silberstein — (n. großen Dos.).

### b) Chinin und GLYKÄMIE.

Welchen Einfluß das Chinin auf den Blutzuckerspiegel hat, das ist der Gegenstand der neueren Forschungen. Die Beobachtungen wurden beim Menschen, wie auch bei Tieren, die einen normalen oder durch pathologische Prozesse bzw. spezielle Eingriffe erhöhten Blutzucker hatten, gemacht.

## 1) Der Einfluß des Chinins auf den normalen Blutzuckerspiegel.

### α) Experimente an Tieren mit normalem Blutzucker.

Silberstein [247] hat die entsprechenden Forschungen begonnen. Er fand in 14 Versuchen an 6 Hunden, daß Chinin in großen Dosen (Ch. mur. 0,5—2,0 g / pro 6—9,8 kg), pos o. sk. verabreicht, eine beträchtliche Erhöhung des Blutzuckers erzeugt, dessen Maximum gewöhnlich nach 2—3 Stunden hervortritt. Die Höhe des Blutzuckeranstiegs scheint ihm von der Menge des zugeführten Chinins abhängig zu sein.

Barbour und Hermann [15] haben bei normalen und nach Kolivakzine fiebernden Hunden mit großen Dosen von Chinin (Ch. mur. 0,1 g/kg) die Blutzuckerzunahme erreicht.

Tatum und Cutting [275] injizierten den Kaninchen im. 0.03—0,1 g (mittlere Dosis) Chinin und sahen die Steigerung des Blutzuckers, die in 2 Stunden etwa 40% betrug.

Hughes [115] hat gezeigt, daß die toxischen Chinindosen beim Kaninchen die Hyperglykämie hervorrufen.

Shpiner [147] konnte beim Hunde durch Chinin (vermutlich in großen Dosen) eine Hyperglykämie erzielen.

Eda [72] beobachtete 2- bis 4fache Steigerung des Normalwertes des Blutzuckerspiegels bei Kaninchen nach großen Chiningaben (10—20 ccm 2% Lösung sk.).

Smorodinzew [253] sah, daß große Dosen beim Kaninchen eine Hyperglykämie*) verursachen, die durch Insulin zu beheben ist.

Paolini [210] sah beim Kaninchen leichte Blutzuckersenkung nach der sk. Injektion v. 0,5 g / pro 2,1 kg Chin. bimur.

Bornstein und Roese [27] sahen keine Abweichungen von der Norm im Zuckergehalt des Blutes, das mit Zusatz v. 0.5—1.0 g Chinin die isolierte Leber und Extremitäten von Hunden durchströmte.

Imahasi [117] machte die Versuche an Kaninchen, teilweise auch an Hunden. Er konnte zeigen, daß Chinin in kleinen Dosen (0.01—0.05 g/kg) den normalen Blutzuckerspiegel mäßig herabsetzt, während große Dosen (b. Kaninchen) ihn merklich erhöhen.

Kuno [143] berichtet, daß schwache Dosen des Chinins wie auch des Sinomenins und Parasinomenins beim Kaninchen stets Hypoglykämie, starke dagegen ausnahmslos Hyperklykämie hervorrufen.

Fujino [83] stellte Versuche an Kaninchen an, denen er verschiedene Chininderivate gab. Es zeigte sich eine Herabsetzung des Blz. nach kleinen Dosen am stärksten von Chinin, Optochin, Cinchonidin, schwächer von Chinidin und keine deutliche Wirkung von Cinchonin, Eucupin und Vucin. Größere Dosen der Alkaloide führten zu einer Erhöhung des Blz., und zwar in folgender ansteigender Reihe: Cinchonidin < Chinin, Chinidin, Optochin < Eukupin < Vucin, Cinchonin.

Kakumoto [131] sah beim Kaninchen nach einer iv. Zufuhr von Chinin (wahrscheinlich in großer Dose) eine deutliche Hyperklykämie und eine

---

*) In der Zusammenfassung in dem Kongreßzbl. ges. inn. Med. 51, 720 steht „Hypoglykämie" — wahrscheinlich ein Druckfehler.

Verminderung des gebundenen Blutzuckers, was zur Glykosurie führt. Diese Erscheinung hat Iizuka „Hyperglycémie hypoprotéidoglycemique“ genannt.

Schreider [238] beobachtete den Blutzuckerspiegel beim Kaninchen nach langer Chinisation. Über die Ergebnisse seiner Versuche können wir nicht berichten, weil uns seine Arbeit nicht zur Verfügung stand.

Küng [142] sah bei nicht hungernden Kaninchen nach großen Chinindosen (0,25 g/pro 1,8 kg) eine Hyperglykämie (ohne nachfolgender Hypoglykämie).

Yamauchi [294] berichtet, daß Äthylapochin, ebenso wie Chinin, in kleinen Dosen herabsetzend, in großen dagegen steigernd auf den Blz. des Kaninchens wirkt.

v. Wicht [287] sah beim Kaninchen nach der peroralen Verabreichung von sehr großen Dosen des Chinins (0,25—0,5 g / kg) eine Erhöhung des Blz.

### β) Beobachtungen an Menschen mit normalem Blutzucker.

Wir vermuten, daß die Verfasser bei Menschen selbstverständlich fast immer nur therapeutische, also kleine Dosen angewendet hatten.

Hughes [115, 116] hat gezeigt, daß Antimalariadosen von Chinin den Blz. des Menschen herabsetzen und sogar zu leichten hypoglykämischen Erscheinungen führen können.

Löw und Pfeiler [162] berichten, daß iv. Injektion v. 0,5 g Chin. hydrochl. bei 3 normalen Versuchspersonen den Blutzuckerspiegel ca. 40 Minuten nach der Injektion herabsetzten.

Löw und Krěma [161] könnten an 2 Menschen feststellen, daß Chinin in kleinen Dosen (0,25—0,3 g iv.) den Blz. und Grundumsatz jedesmal parallel herabsetzte.

de Carvalho [50] hat bei normalen (an verschiedenen Krankheiten leidenden) Menschen eine Blutzuckersenkung durch Chinin (0,033 g / kg iv.) beobachtet. Er bemerkt, daß einer Hypoglykämie oft eine Hyperglykämie vorangeht oder nachfolgt.

Paolini [210] sah bei einem normalen Menschen leichte Blutzuckersenkung nach iv. Injektion v. 1,0 g Chin. bihydrochl.

Jacchia [121] hat gesehen, daß nach der Einspritzung v. 0,4—0,6 g Chin. mur. iv. o. im. bei den 5 gesunden fastenden Individuen eine Senkung des Blutzuckerspiegels eintrat. Die niedrigsten Werte beobachtete er eine Stunde nach der Chininverabreichung.

Goldmann [92] berichtet über einen Selbstmordversuch mit einer toxischen Gabe v. 19,0 g Chin. sulf. (etwa 13,9 g reines Chinin). Bei der Untersuchung, die nach etwa 2 Std. stattfand, betrug der Blutzuckergehalt 0,056 %*), zeigte also eine Erniedrigung.

de Bonis [25, 26] berichtet, daß nach im. Injektion v. 1,0 g Chin. hydrochl. bzw. dihydrochlor. bei normalen nüchternen Personen allmählich eine hypoglykämisierende Wirkung (so wie es auch n. 0,0005 g v. Ergotamin war) auftrat.

Jacchia [122] beobachtete bei 5 gesunden Personen nach der Einspritzung v. 0,5 g Chin. mur. iv. das Verschwinden der Glykose aus dem

*) Im Original steht „mg %“, wahrscheinlich ein Versehen.

Blute und hat gezeigt, daß die Erythrocyten bei gesunden Menschen schneller und in weit höherem Grade Glykose als das Plasma verlieren (bei den Diabetikern umgekehrt). Dieselbe, aber stärkere Wirkung übte Insulin (Inj. v. 10 E) aus.

Otero [208] beobachtete, daß bei Malaria bestehende Hyperglykämie unter Chinintherapie verschwand.

Zusammenfassend finden wir fast bei allen Forschern übereinstimmende Resultate der Versuche über den Einfluß des Chinins auf den normalen Blutzucker, sowohl bei Tieren wie auch beim Menschen. — Kleine Chinindosen erniedrigen den Blz. bei Tieren (Paolini, Imahasi, Kuno, Fujino) und beim Menschen (Hughes, Löw u. Pfeiler, Löw u. Krěma, de Carvalho (m. hyperglykämisierender Vor- u. Nachperiode), Paolini, Jacchia, de Bonis, Otero). Große und toxische Chiningaben erhöhen den Blz. bei Tieren (Silberstein, Barbour u. Herrmann, Tatum u. Cutting [mittl. Dos.], Hughes, Shpiner, Eda, Smorodinzew, Imahasi, Kuno, Fujino, Kakumoto, Küng [ohne nachfolgender Erniedrigung], v. Wicht), manchmal erniedrigen sie ihn (Paolini); beim Menschen wurde einmal nach toxischer Gabe in der Nachperiode eine Hypoglykämie beobachtet (Goldmann).

### 2) Der Einfluß des Chinins auf den erhöhten Blutzuckerspiegel.

#### α) Beobachtungen an zuckerkranken Menschen.

Hughes [115] fand, daß eine günstige Einwirkung bei Diabetes nur durch verhältnismäßig kleine Chinindosen stattfinden.

Löw und Peiler [162] berichten, daß bei der Applikation von kleinen Dosen (0,5 g iv.) Chin. mur. bei einigen Diabetikern ein deutlicher Abfall des Blz. beobachtet wurde.

Smorodinzew [254] beobachtete bei den Diabetikern nach den therapeutischen Chinindosen die Herabsetzung des Blz., manchmal sogar eine Hypoglykämie.

de Carvalho [50] beobachtete bei den Diabetikern eine Blutzuckersenkung nach kleinen Chinindosen (0,005—0,033 g / kg iv.).

Paolini [210] beschreibt die Beobachtungen an 5 Diabetikern (1 leichter, 2 mittlere u. 2 schwere Fälle), die er immer 3—8 Tage lang mit längeren Zwischenpausen mit 1,5 g Chin. mur. pdie behandelte und sah in allen Fällen eine Verminderung der Hyperglykämie.

de Marco [172] beobachtete den Einfluß der Chinintherapie bei einem Probediabetes in Malaria. Die Ergebnisse seiner Beobachtungen können wir nicht vorstellen, da uns sein Bericht nicht zur Verfügung stand.

Jacchia [121] hat 9 Versuche an 7 Diabeteskranken durchgeführt. Er behandelte sie mit den Injektionen von kleinen Chinindosen (0,4—0,6 g

Ch. mur. iv. manchmal im.). Es stellte sich bei den fastenden oder mit bestimmter Kost ernährten Diabetikern der verschiedenen Grade eine Senkung des Blz. ein, doch um so später und schwächer, je höher der Ausgangswert gewesen war.

de Bonis hatte die Beeinflussung des Blz. durch kleine Chinindosen (1,0 g Ch. mur. im.) beim Diabetes beobachtet. Zuerst [20] sah er bei 2 schweren und 1 leichten Fall keine Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel (ebenso wie es auch nach 0,0005 g Ergotamins war), später [26] aber berichtet er über die Senkung des Blz., die um so stärker sein soll, je höher die Hyperglykämie des betreffenden Falles gewesen war, also umgekehrt wie bei Jacchia [121].

Jacchia [122] beobachtete das Verschwinden des Zuckers aus dem Blute nach der Einspritzung v. 0,5 g Chin. mur. Er sah, daß bei den Diabetikern Plasma weit schneller als die Erythrocyten (umgekehrt als beim normalen Menschen) Glykose verliert. Stärkere Wirkung als Chinin zeigte Insulin (Inj. v. 10 E).

### β) Beobachtungen an künstlich diabetischen Tieren.

Paolini [210] sah, daß bei partiellpankreasdiabetischen Hunden 0,5—1,0 g / pro 6,1—7,6 kg (mittlere, ziemlich große Gaben) Chin. bimur. sk. den Blz. senkten.

Imahasi [117] beobachtete, daß die Hyperglykämie nach der totalen Pankreasextirpation beim Hunde durch kleine Dosen von Chinin (0,01 bis 0,05 g / kg) gehemmt (!) wurde.

Bei pankreasdiabetischer Hyperglykämie zeigt Chinin in kleinen Dosen, ebenso wie bei normalen Individuen, eine hypoglykämisierende Wirkung. Das wurde beim diabetischen Menschen (Hughes, Löw u. Pfeiler, Smorodinzew, de Carvalho, Paolini, Jacchia, de Bonis), wie auch bei totalpankreaslosem Tiere (Imahasi) bestätigt. Eine hypoglykämisierende Wirkung wurde auch nach ziemlich großen Chiningaben bei partiellpankreaslosen Tieren beobachtet (Paolini).

### 3) Die Wirkung des Insulins und des Chinins auf den Blutzucker.

Kleine Chinindosen wandten die zwei unten genannten Forscher in Tierversuchen an.

Imahasi [117] sah in den Versuchen an Kaninchen und Hunden nach 0,01—0,05 g Chinin deutliche Verstärkung der blutzuckerherabsetzenden Wirkung des Insulins.

Arakawa [10] beobachtet auch bei Kaninchen die Verstärkung der Hypoglykämie nach Insulin (0,4 E/kg) unter dem Einfluß des Chinins (0,02 g / kg sk.).

Auch wurden verschiedene Beobachtungen nach großen Chinindosen gemacht.

Magenta und Biasotti [168] hatten eine Anzahl von Versuchen an 63 Hunden durchgeführt. Sie injizierten den Hunden Insulin in einer Dosis, das den Blz. nach 1 Std. auf ca. 55 mg % herabsetzte, und stellten dann die vorhandene antagonistische Wirkung von verschiedenen Substanzen, so auch von Chinin, fest. Dabei kamen sie unter anderen zu den unten dargestellten Ergebnissen. Hypophysenhinterlappenextrakte (0,2 ccm 20 % / kg) übten den stärksten Antagonismus aus; auch Adrenalin (0,0005—0,001 g / kg) unterdrückte oft dauernd die Hypoglykämie. Sicher, aber weniger andauernd wirkte auch Chinin (0,25 g / kg) antagonistisch; ähnliche Wirkung wie Chinin zeigte Atropin (0,005 g / kg) und Pikrotoxin (0,005 g / kg). Pilokarpin (0,005 g/kg) und Schilddrüsenextrakt (5 ccm 10 %) erwiesen sich unwirksam. — In einer anderen Arbeit [169] haben die Verfasser an einem Versuchstier gesehen, daß Ergotamin (0,0005 g/kg) die Insulinhypoglykämie beförderte, während Acetylocholin ohne Wirkung war.

Hughes [115] berichtet, daß Insulin in seinen Versuchen an Kaninchen auf die Chininhyperglykämie (nach toxischen Dosen) so einwirkte, wie auf die durch Adrenalin hervorgerufene Hyperglykämie (vermutlich antagonistisch, blutzuckererniedrigend).

Smorodinzew [253] beobachtete bei Kaninchen die Behebung durch Insulin der Hyperglykämie nach großen Chinindosen.

v. Wicht [287] hatte dagegen etwas anderes als die Vorgänger gesehen. Er beobachtete bei 4 Kaninchen, die er mit sehr großen, toxischen Chinindosen (0,25 g/kg sk.) 2 Tage lang behandelte, einen Glykogenzerfall (Verminderung des Glykogens in der Leber und im Muskel), der durch Insulin nicht wieder auszugleichen war, also als insulinresistent sich zeigte.

Fassen wir die Einwirkung des Chinins und Insulins auf den Blutzucker zusammen, so kommen wir zu den folgenden Schlüssen: kleine Chiningaben wirken synergistisch mit Insulin, also hypoglykämisierend (Imahasi, Arakawa), große dagegen antagonistisch, indem sie Insulinhyperglykämie unterdrücken (Magenta u. Biasotti) und Insulin die Chininhyperglykämie bekämpft (Hughes, Smorodinzew), — nur nach sehr großen Chinindosen wurde der insulinresistente Leberglykogenzerfall beobachtet (v. Wicht).

### 4) Der Zusammenhang der Chininwirkung mit dem Adrenalinsystem und dem sympathischen Nervensystem in der Blutzuckerbeeinflussung.

Kuno [143] hat beobachtet, daß an beiderseits nebennierenlosen oder doppelt splanchnektomierten Kaninchen keine Hyperglykämie nach großen Dosen von Chinin zu finden ist, wobei man vielmehr eine Hypoglykämie sieht.

Tatum und Cutting [275] haben früher ähnliches beim Kaninchen gesehen. Nach doppelseitiger Splanchnicusdurchschneidung tritt die Chininhyperglykämie nicht mehr auf, sondern häufig Hypoglykämie, während

Adrenalin bei derselben Operation wirksam bleibt. — Ebenso war die Wirkung nach linksseitiger Nebennierenextirpation und rechtsseitiger Splanchnicotomie.

Yokoyama [295] versuchte den Einfluß des Chinins auf die sympathischen Nervenendigungen in der isolierten Kröterleber festzustellen. Die Durchströmung der Leber mit der Chininlösung in einer gewissen (wahrscheinlich sehr hohen) Konzentration bewirkte, daß die Reizung des Splanchnicus mit dem Induktionsstrom nicht mehr die Zuckermobilisation in der Leber anregen konnte, was sonst erfolgte.

Was den Zusammenhang der Chininwirkung mit dem Adrenalinsystem betrifft, zeigt sich, daß nach der Ausschließung der Nebennieren aus der Kohlenhydratstoffwechselregulation durch doppelseitige Nebennierenerektomie (Kuno) oder beiderseitige Splanchnicotomie (Kuno, Tatum u. Cutting), wie auch durch einseitige Nebennierenextirpation und anderseitige Splanchnicotomie (Tatum u. Cutting) nach großen Chiningaben keine Hyperglykämie, sondern häufig Hypoglykämie zustande kommt (Kuno, Tatum u. Cutting).

Sympathicuseinwirkung sehr hoher Konzentrationen des Chinins läßt sich als Lähmung der Splanchnicusendigungen in der Leber erkennen (Yokoyama).

### 5) Adrenalinhyperglykämie und Chinin.

Viel Aufmerksamkeit fand bei den verschiedenen Forschern der Einfluß des Chinins auf die Aktivierung des Kohlenhydratstoffwechsels durch das starke sympathicusreizende Gift Adrenalin, das ganz peripher auf den Sympathicus wirkt und direkt an der Leber angreift.

Starkenstein [264], wie er schon früher (S. 11) erwähnt wurde, beobachtete eine Hemmung der Adrenalinglykosurie durch größere Chinindosen.

Nelson [200] konnte die Adrenalinhyperglykämie bei Katzen durch sehr kleine Chinindosen (0,003 g/kg parenteral) nicht aufheben, wie es durch Ergotamin geschieht.

Paolini [210] konnte auch bei einem Menschen nach 1,0 g Chin. bimur. sk. und bei 2 Hunden nach 0,5 g Chin. bimur. sk. u. iv. keinen Einfluß des Chinins auf die Adrenalinhyperglykämie feststellen.

Imahasi [117] hatte dagegen durch kleine Chinindosen (0,01—0,05 g/kg) an Kaninchen und Hunden die starke Hemmung der durch Adrenalin bedingten Hyperglykämie beobachtet.

Kagawa [129, 130], wie es weiter (S. 25) erwähnt wird, beobachtete nach vermutlich hohen Chininkonzentrationen eine Förderung der zuckermobilisierenden Adrenalinwirkung in der Kröterleber, aber in sehr hohen eine Hemmung derselben.

Fujino [83] bestätigt, daß Chinin wie auch Chinindin und Cinchonidin in kleinen Dosen die Adrenalinhyperglykämie zu hemmen vermag, während

Eucupin, Optochin, Vucin und Cinchonin in dieser Beziehung fast unwirksam waren.

de Bonis [25, 26] sah regulär bei normalen Menschen, daß die Hyperglykämie, die durch Adrenalin (0,001 g) hervorgerufen ist, durch 1,0 g Chinin (hydrochl. o. bihydrochl.) im., ebenso wie auch nach 0,0005 g Ergotamin, ganz brüsk zum Verschwinden gebracht werden konnte.

Arakawa [9] kombinierte beim Kaninchen die sk. Injektion kleiner*) Chinindosen (0,02 g/kg Ch. mur.) mit dem Adrenalinhydrochlorid (0,0001 g/kg). Bei der vierstündigen Beobachtung ergab sich die Hemmung der hyperglykämischen Adrenalinwirkung.

Yokoyama [295], wie es noch weiter erwähnt wird, stellte fest, daß Chinin (wie auch Ergotoxin, Ergotamin und Yohimbin) wahrscheinlich in sehr hohen Konzentrationen, die die Gefäßwirkung des Adrenalins vollkommen aufheben (infolge der Lähmung der sympathischen Endigungen), keinen bemerkbaren Einfluß auf die Zuckermobilisierung durch Adrenalin ausüben.

Adrenalinhyperglykämie wurde bei mehreren Versuchen durch kleine Chinindosen bekämpft (Imahasi, Fujino, de Bonis, Arakawa), manchmal blieb sie unbeeinflußt (Nelson, Paolini). — Adrenalinglykosurie wurde auch durch größere Chinindosen gehemmt (Starkenstein). — Zuckermobilisation in der Leber nach der Adrenalin wurde durch hohe Chininkonzentrationen gefördert (Kagawa), durch sehr hohe unbeinflußt (Yokoyama) oder gehemmt (Kagawa).

### 6) Die Zusammenwirkung der sympathicuslähmenden Gifte und des Chinins auf den Blutzucker.

Interessant werden die Untersuchungen über die Zusammenwirkung des Chinins und der sympathicuslähmenden Gifte, wie Ergotoxin und Yohimbin, auf den Blutzucker sein.

Hughes [115] beobachtete den Antagonismus zwischen Ergotoxin und den großen Chinindosen. Ergotoxin, durch das die Adrenalinhyperglykämie gemildert wird, hemmte beim Kaninchen die durch die großen Chinindosen bewirkte Glykogenolyse.

Eda [72] berichtet, daß eine Steigerung des Blz. beim Kaninchen nach großen Chinindosen sich durch eine vorher sk. gegebenen Injektion von 0,0005 g Ergotamintatrat unterdrücken läßt.

Arakawa [9] beobachtete die Wirkung Ergotoxins und Yohimbins auf den Blz. des Kaninchens. Die Beeinflussung der durch 0,0015 g/kg Ergotoxintatrat verursachten Hyperglykämie kann aus der dem Referat vorliegenden Zusammenfassung nicht erkannt werden, da einmal Hemmung,

*) In der Zusammenfassung — Berichte ü. d. ges. Physiol. 78, 519 — steht „blutzuckersteigernd", wahrscheinlich ist „blutzuckersenkend" gemeint.

einmal Verstärkung erwähnt wird. — Die durch 0,22 g/kg Yohimbinhydrochlorid hervorgerufene Hyperglykämie bei Kaninchen wird durch 0,02 g/kg Chininhydrochlorid gehemmt.

Theoretisch sollen die sympathicuslähmenden Pharmaka, als Adrenalins Antagonisten, den Blutzucker erniedrigen, in der Tat wirken sie aber auch in den entsprechenden Dosen, so wie Adrenalin, hyperglykämisierend.

Ergotamin (E d a) und Ergotoxin (H u g h e s) verhindern die Glykogenolyse (Steigerung des Blutzuckers) nach großen Chiningaben; Yohimbin dagegen verursacht Hyperglykämie, die durch Chinin in kleinen Dosen gehemmt wird (A r a k a w a).

### 7) Parasympathicusreizende Gifte in der Blutzuckereinwirkung und Chinin.

Aus der Reihe der parasympathicusreizenden Gifte wurden die Versuche mit Pilokarpin, Pituitrin und Pikrotoxin gemacht.

d e B o n i s [25, 26] hat bei normalen Menschen nach Pilokarpin (0,01 g) eine Erhöhung des Zuckergehalts im Blute gesehen, welcher durch Injektion v. 1,0 g Chinin (hydrochl. o. dihydrochl.) sowie auch durch Ergotamin (0,005 g) [25] gesenkt wurde.

A r a k a w a [10] sah beim Kaninchen, daß nach 0,02 g/kg Pilokarpins bestehende Hyperglykämie durch je 0,02 g/kg Chinins sk. gehemmt wird.

H u g h e s [115] beobachtete beim Kaninchen, daß Pituitrin, durch die Adrenalinhyperglykämie gemildert wird, auch die durch große Chinindosen bewirkte Glykogenolyse hemmte.

Nach M a g e n t a und B i a s o t t i [168] wirken die Hypophysenhinterlappenextrakte stark antagonistisch im Verhältnis zum Insulin.

P a o l i n i [210] hat gesehen, daß Chininum bihydrochl. in einer Dosis v. 0,5 g sk. auf die Steigerung des Blutzuckers durch zentral wirkendes parasympathisches Gift Pikrotoxin bei einem Hunde (10,5 kg) keinen Einfluß ausübte und bei einem Kaninchen (0,8 kg) leichte Hemmung der Hyperglykämie verursachte. — Pikrotoxin (0,0005 g/kg) hatte nach Untersuchungen von M a g e n t a und B i a s o t t i [168] die Insulinhypoglykämie unterdrückt.

Parasympathicusreizende Pharmaka, die pseudoantagonisten Adrenalins [203] sind, sollen also logisch hypoglykämisierend wirken, was aber in den oben vorgestellten Versuchen wahrscheinlich wegen zu hoher Dosierung größtenteils nicht der Fall war. — Pituitrin beseitigt die durch große Chinindosen hervorgerufene Hyperglykämie (H u g h e s). Die nach Pilokarpin (d e B o n i s, A r a k a w a) hervorgerufene Hyperglykämie wurde durch kleine Chinindosen gehemmt. Hyperglykämie nach Pikrotoxin (P a o l i n i) bleibt unbeeinflußt durch Chinin (in kleineren Dosen) oder wird gehemmt (durch größere Dosen).

### 8) Die Hyperglykämie nach anderen Giften und Chinin.

#### α) Gangliengift — Nikotin.

Arakawa [9] hatte bei Kaninchen die Hemmung der hyperglykämischen Wirkung des Nikotintatrats (0,005 g/kg), des Giftes der vegetativen Ganglien durch Chininhydrochlorat in kleinen Dosen (0,02 g/kg) gesehen. — Magenta und Biasotti [168] haben erwiesen, daß Nikotin (0,005 g/kg) sich unwirksam auf die Insulinhypoglykämie zeigte.

#### β) Zentralgift — Diuretin.

Imahasi [117] fand, daß kleine Chinindosen die Hyperglykämie nach Diuretin bei Kaninchen und Hunden zu unterdrücken vermögen.

Arakawa [10] berichtet auch, daß die beim Kaninchen nach Diuretin (0,5 g/kg) bestehende Hyperglykämie durch kleine Chinindosen gehemmt wird.

Gangliengift Nikotin (Arakawa) und das zentralwirkende Diuretin (Imahasi, Arakawa) rufen eine Hyperglykämie hervor, die durch kleine Chinindosen unterdrückt wird.

### 9) Zuckerstichhyperglykämie und Chinin.

Den Einfluß des Chinins auf die zentrall bedingte, durch den Zuckerstich hervorgerufene Hyperglykämie haben die untenerwähnten Verfasser gesehen.

Paolini [210] berichtet über die Versuche an 3 Kaninchen. Er konnte bei Hyperglykämie, die durch Stich in der 4. Ventrikel hervorgerufen worden war, durch Chinin (Ch. bimur. 0,5 g / pro 1,5—2,2 kg - sk.) bei 2 Tieren eine leichte Blutzuckersenkung erreichen, bei einem nicht.

Imahasi [117] machte die Versuche an Kaninchen und Hunden. Bei ihm unterdrückte das Chinin in kleinen Dosen (0,0001—0,005 g/kg) deutlich die Zuckerstichhyperglykämie.

Nach beiden Forschern (Paolini, Imahasi) erniedrigt Chinin in kleinen Dosen die Zuckerstichhyperglykämie.

### 10) Hyperglykämie nach Zuckerdarreichung und Chinin.

Einige Autoren haben den Einfluß des Chinins auf die Zuckerwerte nach der Zuckerbelastung beobachtet.

Steffan [n. 135] sah, wie es schon oben erwähnt wurde, in seinen Versuchen an Menschen, daß die alimentäre Glykosurie nach Chinin vermehrt wurde.

Hughes [115] beobachtete, daß bei den Malariakranken, die Chinin nahmen, die Blutzuckerkurve nach Einnahme v. 45 g Lävulose flacher als bei den anderen verlief.

Hughes und Shrivastava [116] berichten, daß Chininhypoglykämie (nach Antimalariadosen) beim Menschen durch die vorhergehenden Zuckergaben verhindert werden kann.

Paolini [210] berichtet, daß die nach Traubenzuckerbelastung entstandene Hyperglykämie durch Chininjektion gesenkt wird: beim Menschen die nach 20 g Glykose iv. hervorgerufene durch 1,0 g Ch. bimur. sk., beim Kaninchen die nach 2,5 g Glykose sk. entstandene Hyperglykämie durch 0,5 g / pro 0,9 kg Ch. bimur. sk. — Alimentäre Hyperglykämie nach 20 g Glykose pos wurde bei 2 Menschen durch 1,0 g Chin. bimur. iv. partiell oder total gehemmt.

Imahasi [117] hat bei Tieren durch kleine Chinindosen (0,001—0,005 g/kg) die Hemmung der durch die iv. Zufuhr von Traubenzucker entstandene Hyperglykämie bekommen.

de Bonis [25, 26] hat bei normalen Menschen eine Senkung der alimentären Hyperglykämie (durch Verabreichung von Glykose) nach kleinen Chinindosen (1,0 g Ch. hydrochl. o. bihydrochl. im.), wie auch nach 0,005 g Ergotamin [25] gesehen.

Arakawa [10] beobachtete an Kaninchen, daß die nach iv. Glykosezufuhr auftretende Blutzuckererhöhung durch kleine Dosen von Chinin (0,02 g/kg sk.), wie auch von Sinomenin und Parasinomenin, erniedrigt und verkürzt wird.

Zusammenfassend ergibt sich aus den obenerwähnten Versuchen, daß Chinin in kleinen Dosen nach Zuckerzufuhr entstandene Hyperglykämie senkt (Hughes, Paolini [bei Tieren auch durch größere Dos.], de Bonis, Arakawa) bzw. hemmt (Imahasi) und umgekehrt Chininhypoglykämie durch Zuckergaben verhindert wird (Hughes u. Shrivastava); alimentäre Glykosurie nach therapeutischen Chinindosen nicht vermindert, sondern vermehrt wird (Stefan).

## 2. KETONKÖRPER UND CHININ.

Die Ketonkörper (Acetonkörper) entstehen in der Leber bei dem Muskelglykogenschwund aus dem Fette (ev. auch aus dem Eiweis) als Zwischenprodukte der Glykoneogenie (Brentano [34, 36, 37, 41]). Über das Verhalten der Ketonkörper (Aceton u. Acetessigsäure) im Blut und Urin unter dem Einfluß des Chinins berichten nur wenige Verfasser.

Löw und Pfeiler [162] sahen beim Menschen nach iv. Injektion von 0,5 g Chin. hydrochl. einen geringen Abfall der Ketonkörper des Blutes. Dagegen wirkte pos dargereichtes Chin. hydrochl. in der Dosis v. 0,25 g 4mal pdie deutlich im Sinne der Verringerung der Ketonkörper des Harnes.

Aoki [5] beobachtete in den Versuchen an 3 Hunden, daß Chinin (vielleicht bei einer hohen Dosierung, die in der Zusammenfassung nicht angegeben ist), wie auch die Schilddrüsensubstanz, die Ausscheidung von Aceton und Acetessigsäure in geringem Grade erhöht. Bei der kombinierten Zufuhr von Schilddrüsensubstanz und Chinin wurden die Acetonkörper im Verhältnis zur reinen Schilddrüsenfütterung im geringeren Grade ausgeschieden. In diesen Versuchen äußert sich also eine Einschränkung des Anwachsens der Ketonurie bei der Schilddrüsenfütterung durch das Chinin. — In drei Fällen von Hyperthyreoidismus war nach Chinin (wahrscheinlich in kleinen, therapeutischen Dosen) die Ausscheidung der Ketonkörper unverändert.

Smorodinzew [253] sah bei den Diabetikern die Herabsetzung der Acetonkörper im Blut nach den therapeutischen Chinindosen.

Paolini [210] konnte bei einem schwerdiabetischen Menschen fast keine Wirkung des Chinins (1,5 g Ch. bimur. pdie (pos?) auf die Ketonurie und Ketonämie feststellen.

Die erwähnten Versuchsergebnisse zeigen überwiegend, daß Chinin in kleinen Dosen die Ketonkörper im Blut (Löw u. Pfeiler, Smorodinzew, teilweise Aoki) und im Harn (Löw u. Pfeiler) zu erniedrigen vermag. Eine Steigerung der Ketonurie wurde (wahrscheinlich nach großen Dosen des Chinins) beobachtet (Aoki) Manchmal sah man keinen Einfluß des Chinins auf die Ketonurie oder Ketonämie (Aoki, Paolini).

### B. Die Zwischenprodukte des Muskelglykogenabbaues und Chinin.

Neben den sehr reichlichen Untersuchungen des Verhaltens des Glykogenabbaues in der Leber unter dem Einfluß des Chinins in bezug auf den Zuckerspiegel im Blut und Urin sind auch, obwohl sehr spärlich, die Produkte des anaeroben intermediären Kohlenhydratstoffwechsels im Muskel (Milchsäure, Kreatin, Phosphorsäure) untersucht worden.

## 3. MILCHSÄURE UND CHININ.

Milchsäure, wie es allgemein bekannt ist, ist das gewöhnliche Produkt des Muskelglykogenabbaues. Mit dem Verhalten der Milchsäure im Körper unter dem Einfluß des Chinins haben sich sehr wenige Forscher befaßt.

Staub und Küng [268] sahen bei Kaninchen nach großen, aber nicht letalen parenteralen Chiningaben einen Anstieg der Milchsäureausscheidung, welcher in geringerem Grade als nach Synthalin hervortrat.

Bornstein und Roese [27] beobachteten in den Versuchen mit isolierten Lebern und Extremitätenmuskeln von Hunden nach dem 0,5—1,0 g Chininzusatz ins durchströmende Blut keine Änderung des Milchsäuregehaltes des Blutes oder eine Tendenz zum Abfall und sahen nur nach den höchsten toxischen Dosen (0,2 g/kg) in 2 Versuchen den Anstieg der Milchsäure im durchströmenden Blut.

Küng [142] sah, daß Chinin dihydrochl. in großen Dosen (0,25 g / pro 1,6 kg) beim nichthungernden Kaninchen Lactazidurie (im Gegensatz zum Synthalin erst nach 24—26 Std.) verursachte. Beim hungernden Tiere fehlte in seinem Versuche die Zunahme der Milchsäureausscheidung im Urin.

v. Wicht [287] beobachtete in den Versuchen an 3 Kaninchen das Verhalten der Blutmilchsäure nach den toxischen Chinindosen (0,25 g/kg Chinin „Bayer"-sk.). Bei den stoffwechselgesunden Tieren stieg die Blutmilchsäure beträchtlich an und erreichte ihr Maximum sehr viel schneller als die Blutzuckerkurve, nämlich schon in 20 Min. nach der Verfütterung mit dem Chinin. Während der Kreatinurie (also beim Glykogenzerfall) blieb die Chininhyperlaktazidämie ganz oder fast ganz aus.

Einige Versuche, mit großen Chinindosen durchgeführt, haben die Vergrößerung der Laktazidurie (Staub u. Küng) und Laktazidämie (Bornstein u. Roese, v. Wicht) gezeigt. Kleine Chiningaben vermögen den Abfall der Laktazidämie herbeizuführen oder bleiben ohne Einfluß auf dieselbe (Bornstein u. Roese).

## 4. KREATIN UND CHININ.

Kreatinurie, wie es Brentano [31, 32, 33, 34, 35, 36, 39, 40] gezeigt hat, ist ein Zeichen des Glykogenzerfalls in der Skelettmuskulatur. Nur wenige Autoren erwähnen das Verhalten des Kreatins nach der Chininapplikation.

Kerner [136] beobachtete im Selbstversuch nach 1,6 g von Chinin bzw. nach festgesetzten kleineren Chiningaben neben der Verminderung des Gesamt-N auch die Abnahme der Kreatinausfuhr.

Hardikar [80] hat bei gesunden Menschen und Tieren keinen Einfluß des Chinins in kleinen Dosen (b. Menschen v. 1,2 g pdie, b. Tiere v. 50 mg / kg) auf die Kreatinausscheidung im Harn gesehen.

Rohde [217] bemerkt, daß parallel mit der N-Verminderung nach dem Chinin Verminderung der Kreatinausscheidung geht.

Aoki [5] sah bei 3 Kranken mit Hyperthyreoidismus deutliche Einschränkung der Ausscheidung des Kreatinstickstoffes nach therapeutischen Chinindosen.

Arakawa [10] beobachtete an Kaninchen nach größeren Dosen des Chinins (0,1—0,15 g/kg), wie auch des Sinomenins und Parasinomenins, nur kleine Kreatinabnahme im Urin.

v. Wicht [287] sah dagegen an Kaninchen bei der Verabfolgung von toxischen Chinindosen (0,25 g/kg Chin. mur.) erhebliche Kreatinurie, die nach 24stündigem Hungern viel stärker wie sonst war. Chininkreatinurie hält nach seinen Beobachtungen länger, als es der Verweildauer des Chinins im Organismus entsprechen dürfte, an.

Zusammenfassend können wir sagen, daß kleine Chinindosen Kreatinausscheidung vermindern (Kerner, Rohde [Dosis?], Aoki), manchmal aber ohne Einfluß auf dieselbe sein können (Hardikar), — große Dosen dagegen Kreatinurie erhöhen (v. Wicht), obwohl sie manchmal kleine Kreatinabnahme im Urin zu verursachen vermögen (Arakawa).

## 5. PHOSPHORSÄURE UND CHININ.

Auch die Phosphorsäure, ebenso wie das Kreatin, kann als Ausdruck des intermediären Kohlenhydratstoffwechsels im Muskel betrachtet werden. Wir finden vereinzelte Erwähnungen über das Verhalten der Phosphorsäure im Urin unter dem Einfluß des Chinins.

Kerner [136] sah im Selbstversuch nach 1,6 g von Chinin bzw. nach wiederholten kleineren Gaben eine Verminderung der Phosphorsäureausfuhr.

Irisawa [n. 164] sah nach 0,5—1,4 g Chinin pdie eine Verminderung der Phosphorsäureausscheidung im Urin.

Rohde [227] bemerkt, daß die Phosphorsäureausscheidung nach dem Chinin parallel mit der N-Verminderung geht.

Hardikar [99] hat bei gesunden Menschen und Tieren keinen Einfluß auf Gesamt-P-Ausscheidung nach kleinen Chinindosen (b. Menschen v. 1,2 g pdie, b. Tieren v. 50 mg/kg) gesehen.

Hughes und Shrivastava [116] haben beim Menschen festgestellt, daß nach den Antimalariadosen des Chinins die Phosphorsäureausfuhr abnimmt.

Smorodinzew [253] sah die Vermehrung der Phosphorsäureausscheidung im Harn bei den Diabetikern nach den therapeutischen Chinindosen.

Die Versuche, die mit kleinen (wahrscheinlich alle) Chinindosen durchgeführt wurden, zeigten gewöhnlich eine Erniedrigung (Kerner, Irisawa, Rohde, Hughes u. Shrivastava), manchmal keine Änderung (Hardikar) oder sogar eine Erhöhung (Smorodinzew) der Phosphorsäureausfuhr.

## C. Die Veränderungen in den Körperorganen als Zeichen der Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch Chinin.

Außer den Veränderungen im Blut und Urin wurden für die Erklärung des Chinineinflusses auf den Kohlenhydratstoffwechsel auch die Veränderungen unmittelbar in den Organen (besonders in der Leber und im Muskel, wie auch in verschiedenen anderen Geweben) untersucht.

Iwanoff [120] durchspülte isolierte Kaninchenleber mit der Ringer-Lockschen Lösung und untersuchte die Zuckerbildung aus dem Leberglykogen. In 61 Versuchen zeigte er unter anderem, daß Chininhydrochlorat (Konzentration nicht angegeben) hemmend auf die Zuckerbildung wirkt, während Adrenalin sie beschleunigt.

Ishii und Sakata [119] durchströmten die Kröterleber mit der Nährflüssigkeit, welche verschiedene gefäßerweiternde Pharmaka und zwischen ihnen auch Chinin enthielt. Sie haben eine hemmende Wirkung des Chinins auf die Glykogenolyse festgestellt.

Kagawa [129, 130] hatte die Durchblutungsversuche an den angeschnittenen Kröterlebern [129], wie auch später die Durchströmungsversuche mit der Ringerlösung in situ [130] vorgenommen. Er hat gesehen, daß Chinin in gewissen (wahrscheinlich sehr hohen) Konzentrationen, die schon die Leberzellen schädigen, ohne Einfluß auf die Zuckermobilisation in der Leber sind. In bestimmten (vermutlich schon sehr hohen) Konzentrationen hemmt Chinin den zuckermobilisierenden Effekt des Adrenalins, — nach größeren Verdünnungen jedoch (wahrscheinlich aber noch nicht zu niedrigen Konzentrationen) fördert es die zuckermobilisierende Adrenalwirkung. Bestimmte (selbstverständlich sehr hohe) Konzentrationen geben nach seinen Beobachtungen den Anlaß zu einer irreversiblen Veränderung der Leberzellen.

Cavazzani [51] hatte seine Versuche an 7 Hunden durchgeführt, denen er die großen Dosen (0,4—2,0 g) Chin. bisulf. bis zu den toxischen Erscheinungen (Atem- und Herzlähmung) einspritzte. Nachher nahm er die Leber heraus und bestimmte den Dextrosegehalt unmittelbar nach dem Tode und nach einer Stunde des Überlebens. Er fand wesentlich kleinere Mengen des Zuckers, als man vorher bei den normalen Hunden gefunden hat. Er schließt daraus, daß Chinin eine hemmende Wirkung auf die Zuckerbildung der Leber ausübt.

Masing [175] hat in den Durchblutungsversuchen der überlebenden Kaninchenleber mit ziemlich großem Chininzusatz (0,1—0,12 g / pro 1,3 bis 1,95 kg und pro ca. 200—450 ccm des Blutes) keinen deutlichen Einfluß auf die Zuckermobilisierung aus dem Leberglykogen gesehen.

Murao [193] stellte Fütterungsversuche an Kaninchen mit Chininhydrochlorat (wahrscheinlich in kleinen Dosen) an, wobei einem Teil der Tiere noch Schilddrüsenpulver gegeben wurde. Untersucht wurde der Glykogengehalt von Leber und Muskel. Der Leberglykogengehalt nahm bei der mehrtägigen Fütterung mit Chinin zu, während der Muskelglykogengehalt sich nicht änderte. Verfasser schließt aus den Versuchen, daß Chinin bezüglich des Leberglykogens antagonistisch zur Schilddrüse wirkt.

Yokoyama [295] beobachtete den Einfluß des Chinins (wahrscheinlich in sehr hoher Konzentration) auf die Glykogenmobilisierung in der Kröterleber. Bei den Durchströmungsversuchen übte Chinin keinen bemerkbaren Einfluß auf die Zuckermobilisierung in der Leber durch Adrenalin (s. auch S. 18), es machte aber unmöglich die Zuckermobilisierung durch elektrische Splanchnicusreizung.

v. Wicht [287] machte die Versuche an Kaninchen. Drei Kaninchen in nüchternem Zustande hat er 1—2 Tage lang mit einmal täglich 0,25 g/kg (toxische Dosis) von Chinin „Bayer" sk. vorbehandelt, so daß bei ihnen Kreatinurie hervorgetreten ist. Bei nachfolgender Traubenzuckerfütterung zeigte sich, daß das Glykogenbildungsvermögen erheblich beeinträchtigt wurde und dabei die Glykogenbildung der Leber offenbar weniger als diejenige der Muskulatur geschädigt wurde. In den weiteren Versuchen an 44 Kaninchen erwies sich, daß diese Schädigung der Glykogensynthese durch Insulin (0,5 E/g Traubenzucker) nicht wieder auszugleichen ist, sondern besonders in der Leber noch verschlechtert wird.

Bornstein und Roese [27] machten die Versuche an isolierten Lebern und Extremitätenmuskeln von Hunden, welche mit Hundeblut durchströmt wurden. Wenn man die Dosen von 0,5—1,0 g Chinin dem Blute zusetzte, zeigten der Blutzucker und die Kohlenhydrate in der Leber und Muskulatur innerhalb der Fehlergrenzen keine Abweichungen von der Norm.

Riesser [223] machte seine Versuche an dem isolierten Froschgastrocnemius und beobachtete das Verhalten des Laktazidogens (des Zerfallzwischenproduktes des Muskelglykogens) unter dem Einfluß des Chinins. In seinen Versuchen beeinflußten die niederen (in Wirklichkeit schon hohen) Konzentrationen (1:10000) in der Ruhe weder den Konzentrationszustand noch den Lactazidogengehalt des Muskels; höhere Konzentrationen (1:1000) dagegen, welche direkt Kontraktur des Muskels erzeugen, führten zu einer erheblichen Verminderung des Laktazidogenbestandes.

Oda [203] sah bei den Versuchen mit Brei von Leber und Muskeln der Kaninchen bei Suspension in Ringerlösung keinen Einfluß des Chinins in der Konzentraton 1:10000 (so wie auch des Adrenalins, Insulins und Pituitrins) auf den Ablauf der Phosphorsäureabspaltung.

Martino und Carbonaro [173, 174] sahen am Froschmuskel unter 1% Chininlösung totales Verschwinden des Phosphagens (Kreatin-Phosphorsäure) und entsprechende Zunahme der anorganischen Phosphorsäure.

Partaschnikow [211, 212] untersuchte in vitro den Zuckerverbrauch von Gewebskulturen (Fibroblasten des Herzens oder des Darmes eines Hühnerembryons, des Milzgewebes und der Niere eines frischgeworfenen Kaninchens) unter dem Einfluß von Chinin bimur., das der umspülenden Flüssigkeit mit gelöstem Zucker zugegeben wurde. Bei den Konzentrationen 1:10000 äußerte sich die Dämpfung der Zuckerverwertung, die 60 bis 73% der Kontrollen betrug. Bei Steigerung der Konzentration bis 1:5000 verminderte sich der Zuckerverbrauch auf 37—48% der Kontrollen, war also noch deutlich. Erst nach noch höherer Konzentration, 1:2500, war der Zuckerverbrauch gleich Null; die völlige Hemmung des Kohlenhydratstoffwechsels war durch den Tod des Gewebes bedingt.

Krontowski [141] hat fast identische, wie Partaschnikow, Beobachtungen an Gewebekulturen mit Chin. bimur. gemacht. Konzentrationen v. 1:10000 verminderten den Zuckerverbrauch der Gewebe nur wenig, bei der Konzentration v. 1:5000 ist der Umsatz um 50% herabgesetzt, bei 1:2500 wurde er vollständig gehemmt. Diese Hemmung der Zuckerverwertung zeigte in gewissen Grenzen eine Reversibilität.

Wenn wir alle letztgenannten Versuche zusammenfassend besprechen wollen, so werden wir zu den unten geschilderten Schlüssen kommen.

Die Leberglykogenbildung wurde durch kleine (?) Chinindosen gefördert (Murao), durch sehr große dagegen insulinresistent beeinträchtigt (v. Wicht). Muskelglykogenbildung blieb durch kleine (?) (Murao), so wie auch durch große (Bornstein u. Roese) Chinindosen unbeeinflußt, durch sehr große (v. Wicht) wurde sie etwas geschädigt. Die Zuckerverwertung in verschiedenen Organen wurde nach den hohen Chininkonzentrationen beeinträchtigt und nach sehr hohen ganz gehemmt (Partaschnikow, Krontowski). Die Zuckermobilisierung aus dem Leberglykogen wurde durch mäßig hohe Chininkonzentrationen verstärkt (Kagawa), durch sehr hohe gehemmt (Iwanoff [Konz.?], Ishii u. Sakata [Konz.?], Kagawa, Cavazzani) oder unbeeinflußt (Masing, Kagawa).

Das Laktazidogengehalt im Muskel blieb durch hohe Chininkonzentrationen unbeeinflußt, und sehr hohe Konzentrationen verursachten seine Verminderung (Riesser).

Die Phosphorsäureabspaltung im Muskel blieb nach hohen Chininkonzentrationen unbeeinflußt (Oda); nach sehr hohen Konzentrationen verschwindet das Phosphagen im Muskel und die Phosphorsäure nimmt zu (Martino u. Carbonaro). Durch sehr hohe Chininkonzentrationen wurden die Leberzellen reversibel (Krontowski) bzw. irreversibel (Kagawa) geschädigt oder sogar getötet (Partaschnikow).

## III. Eigene Versuche

Es wurden 13 Versuche an 12 verschiedenen Menschen durchgeführt. Davon waren 7 Versuchspersonen (5 ♂ u. 2 ♀) stoffwechselgesund, 3 (2 ♂ u. 1 ♀) hatten Hyperthyreoidismus und 2 (♂) waren zuckerkrank.

### A. METHODE.

Versuchspersonen wurden nüchtern vor dem Frühstück behandelt. Der Patient blieb während des ganzen Versuches ruhig im Bett liegen; auch mußte er ca. ½ Std. vor dem Anfang der Untersuchung ruhen. Man legte ihm in eine der Ellenbogenvenen die Dauerkanüle modo Brentano, welche während des ganzen Versuches bleiben sollte. Der Entstehung von Blutgerinseln wurde durch die Durchspülung der Kanüle mit physiologischer Kochsalzlösung vorgebeugt. Die nötige Menge venösen*) Blutes wurde mit einer Rekordspritze entnommen und in ein Reagenzglas, das Spuren Kaliumoxalats enthielt, gespritzt. Es wurde dem Patienten ein- ev. zweimal die entsprechende Dosis (gewöhnlich in der Höhe von 0,5 g) Chinin gegeben. Die Blutentnahme fand vor der Chininverabreichung und dann in den entsprechenden Zeitabständen nach dem Chinin (gewöhnlich alle 15 Minuten) während des ganzen Versuchs, der in der Regel 3 Stunden von der Chininmedikation andauerte, statt.

Nachher wurden in jedem Versuch der Blutzucker nach Hagedorn-Jensen und die Blutmilchsäure nach Mendel u. Goldscheider mit geringen von Brentano [33] angegebenen Kautelen, in 5 Versuchen auch die Ketonkörper (Aceton) im Blut nach Engfeld's Methode, von Markees modifiziert, bestimmt.

Außerdem wurde im Urin von 24 Stunden vor und 24 Stunden nach (nicht in allen Fällen) dem Versuch das Kreatin nach der modifizierten Methode von Folin bestimmt.

*) Der Blz. im venösen Blut liegt immer tiefer als im kapillaren Blut (!).

## B. CHININ-PRÄPARATE.

Folgende Chininpräparate wurden benutzt:

*Solvochin* („Homburg") [112] 25 % Chininlösung mit Phenyldimethylpyrazolon (Antipyrin) als Lösungsvermittler. Solvochin enthält pro ccm 0,25 g Chinin als Hydrochlorid berechnet und 0,2 g Antipyrin. Es wurden die Ampullen zu 2,2 ccm mit ca. 0,5 g Chinin gebraucht und in 4 Versuchen als intramuskuläre Injektion verabreicht. Da Solvochin in seiner Zusammensetzung Antipyrin enthält, das für den Kohlenhydratstoffwechsel nicht gleichgültig ist (s. S. 81), sind wir bei den späteren Versuchen zum folgenden Präparat übergegangen.

*Chininum dihydrochloricum* („Hageda") in 25 % Lösung. Es wurden die Ampullen zu ca. 2 ccm mit ca. 0,5 g Chinin gebraucht. Chinium dihydrochloricum ist sehr gut ohne jedem Zusatz im Wasser lösbar (im Verhältnis 1:0,7), soll also auch gut und schnell aus der Einspritzungsstelle resorbierbar sein. Es wurde in 7 unserer Versuche als intramuskuläre (6mal) und intravenöse (2mal) Injektion verwendet.

*Chininum hydrochloricum* als Pulver von 0,5 g wurde in 1 Versuch peroral in Oblaten mit Natrium bicarbonicum gegeben.

*Permucal*-Zäpfchen (Luitpold-Werk, München) enthalten je 0,3 g Chinin in darmresorptiver Bereitung, Pyrazolonderivate und Natriumsalicylat. Es wurde in 1 Versuch 2mal 1 Zäpfchen verabreicht.

Wir haben mit kleinen, d. h. therapeutischen Dosen gewöhnlich in der Höhe von 0,5 g Chinin gearbeitet. Die Einzelgaben waren in den Grenzen von 0,3—0,5 g, gesamte Gabe von 0,3—1,0 g.

## C. BESPRECHUNG DER VERSUCHE.

### a) Stoffwechselgesunde Versuchspersonen.

**1. Versuch** — (1. VI. 1939).

Herr Alfred M. — *26* J.
Diagnose: Malaria tertiana

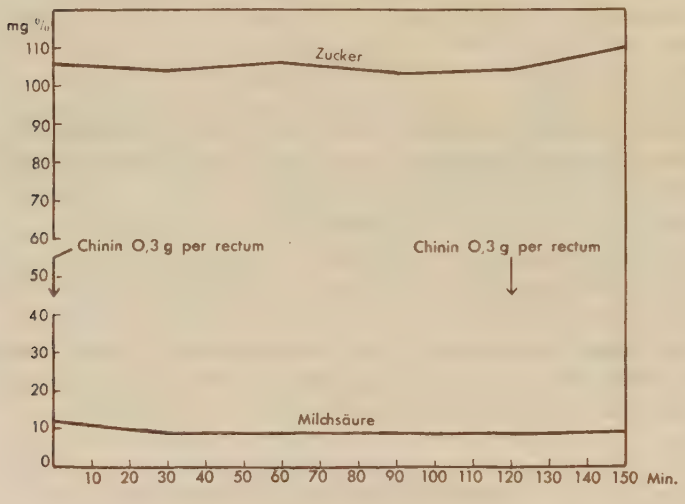
| | |
|---|---|
| Temperatur: 36,2° C | Puls: 84 / Min. |
| Gewicht: 56,7 kg | G. U.: — |
| Therapie: 31. V. — 0 | Diät: Vollkost |

Urinbefund:

| | |
|---|---|
| Zucker: 0 | Aceton: 0 |
| Kreatin: 31. V. / 1. VI. — 325 mg | |

Blutuntersuchung:

| Blut-probe | Zeit nach Min. | Zucker mg % | Milchsäure mg % | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|
| 1 | nüchtern | 106 | 12,25 | |
| | 0 | Permucal-Zäpf. | (Chin. 0,3 g per rectum) | |
| 2 | 30 | 104 | 8,75 | |
| 3 | 60 | 106 | 8,75 | |
| 4 | 90 | 103 | 8,75 | |
| 5 | 120 | 104 | 8,75 | |
| | | Permucal-Zäpf. | (Chin. 0,3 g per rectum) | |
| 6 | 150 | 110 | 8,75 | |




Kurve Nr. 1.

Blutzucker. — Der Ausgangswert ziemlich hoch - 106 mg %. Die 3stündige Blutzuckerkurve zeigt sehr geringe Schwankungen, die innerhalb der Fehlergrenze liegen. 90 Min. nach dem ersten Chininzäpfchen mit 0,3 g von Chinin haben wir eine kleine Erniedrigung bis 103 mg %, 150 Min. nach dem ersten und 30 Min. nach dem zweiten Zäpfchen Erhöhung bis 110 mg %. Die maximalen Niveaudifferenzen vom Ausganswert waren nach unten (106 → 103) 3 mg %, nach oben (106 → 110) 4 mg %, Niveauamplitude (103 — 110) 7 mg %.

Blutmilchsäure. — Die Blutmilchsäure mit normalem Ausgangswert - 12,25 mg %. Nach 30 Min. von dem ersten Zäpfchen tritt eine Erniedrigung bis 8,75 mg % hervor; auf dieser Höhe bleibt sie bis zum Ende des Versuches. Der Abfall des Milchsäurespiegels beträgt 3,5 mg %.

## 2. Versuch — (12. II. 1939).

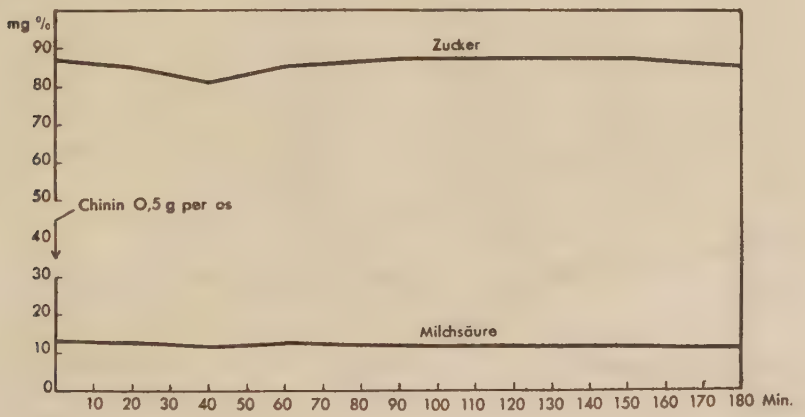
Frl. Gerda S. — 28 J.
Diagnose: Psychopathia.
Temperatur: ca. 37° C — Puls: ca. 100 / Min.
Gewicht: ca. 58,5 kg — C. U.: —
Therapie: — — Diät: Vollkost

Urinbefund:

Zucker: 0 — Aceton: (0)
Kreatin: 11/12. II. — 175 mg; 12/13. II. — 0

Blutuntersuchung:

| Blutprobe | Zeit nach Min. | Zucker mg% | Milchsäure mg% | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|
| 1 | nüchtern | 87 | 13,00 | |
| | 0 | Chininum hydrochloricum 0,5 g pos | | |
| 2 | 20 | 85 | 12,50 | |
| 3 | 40 | 81 | 11,75 | |
| 4 | 60 | 85 | 12,00 | |
| 5 | 90 | 87 | 11,75 | |
| 6 | 120 | 87 | 11,75 | |
| 7 | 150 | 87 | 11,75 | |
| 8 | 180 | 84 | 11,00 | |




Kurve Nr. 2

Blutzucker. — Der Ausgangswert normal - 87 mg%. 40 Min. nach 0,5 g Chinin pos kommt eine Erniedrigung bis zu 81 mg%, dann Rückkehr zum Ausgangswert und das Stehenbleiben auf dieser Höhe fast bis zum Ende des 3stündigen Versuches, wo wiederum eine kleine Erniedrigung hervortritt.

Blutmilchsäure. — Der Ausgangswert normal - 13,0 mg %. Während des Versuches sieht man sehr geringe Schwankungen der Milchsäurewerte in den Grenzen von *2* mg % (nach unten), die innerhalb der Fehlergrenzen liegen.

### 3. Versuch — (22. VI. 1939).

Frl. Gerda S. — *28* J. — (s. auch V. *2*).

Diagnose: Psychopathia

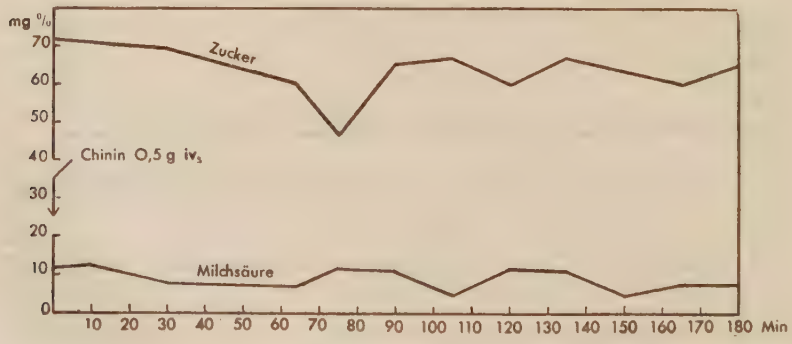
Temperatur: 36,9° C — Puls: 100/Min.
Gewicht: 58,3 kg — G. U.: —
Therapie: Mixt. peps. u. Tct. Valer. — Diät: Vollkost

Urinbefund:

Zucker: 0 — Aceton: (0)
Kreatin: *21/22.* VI. — *225* mg

Blutuntersuchung:

| Blutprobe | Zeit nach Min. | Zucker mg % | Milchsäure mg % | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|
| 1 | nüchtern | 72 | 11,75 | |
| | 0 | Solvochin *2* ccm (= Ch. hydrochl. 0,5 g) im. | | |
| *2* | 10 | 71 | 12,50 | |
| 3 | 30 | 69 | 7,50 | |
| 4 | 64 | 60 | 6,75 | |
| 5 | 75 | 47 | 11,75 | |
| 6 | 90 | 65 | 11,00 | |
| 7 | 105 | 67 | 4,75 | |
| 8 | 120 | 60 | 11,75 | |
| 9 | 135 | 67 | 11,00 | |
| 10 | 150 | — | 4,75 | |
| 11 | 165 | 60 | 7,75 | |
| 12 | 180 | 65 | 7,50 | |




Kurve Nr. 3

Blutzucker. — Der Ausgangswert normal - 72 mg% Nach 0,5 g Chinin im. kommt eine langsame Erniedrigung bis zu dem hypoglykämischen Werte von 47 mg% nach 75 Min., dann eine Steigerung fast zur Norm mit 2 kleineren Erniedrigungszacken. Die maximale Niveaudifferenz vom Ausgangswerte beträgt (72 → 47) 25 mg% (nach unten).

Blutmilchsäure. — Der Ausgangswert normal. Nach Chinin sieht man in 3 Stunden 3malige Erniedrigung des Niveaus, welche immer ca. 15 Min. der Blutzuckererniedrigung vorangeht. Maximale Erniedrigung ist in der 105. und 150. Min. nach Chinin bis 4,75 mg%. Nach den Erniedrigungen folgen die Erhöhungen fast bis zur Norm, was gerade mit den Erniedrigungen des Blutzuckers zusammentrifft. Die maximale Niveaudifferenz vom Ausgangswert beträgt (11,75 → 4,75) 7 mg%, die Niveauamplitude (12,5 bis 4,75) ca. 8 mg%.

## 4. Versuch — (15. VI. 1939).

Herr Karl H. — 45 J.
Diagnose: Kein patholog. Befund
Temperatur: 36,0° C — Puls: ca. 76/Min.
Gewicht: 83,5 kg — G. U.: —
Therapie: 0 — Diät: Schonkost

Urinbefund:

Zucker: 0 — Aceton: (0)
Kreatin: 14/15. VI. — 0

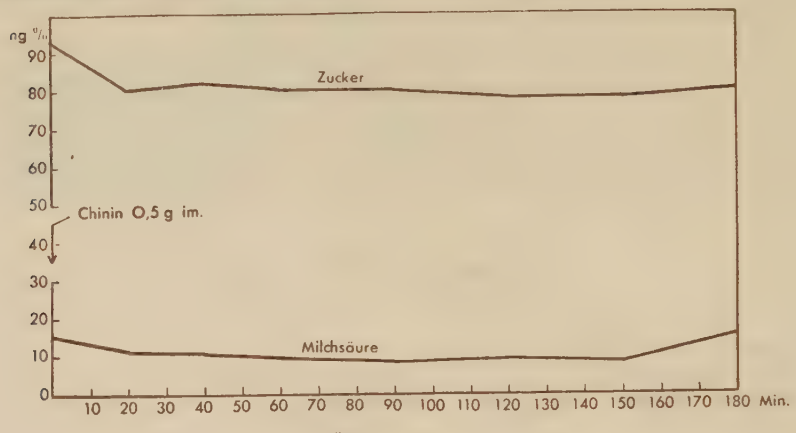
Blutuntersuchung:

| Blutprobe | Zeit nach Min. | Zucker mg% | Milchsäure mg% | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|
| 1 | nüchtern | 93 | 15,50 | |
| | 0 | Solvochin 2 ccm (= Chin. hydrochl. 0,5 g) im. | | |
| 2 | 20 | 80 | 10,75 | |
| 3 | 40 | 82 | 10,75 | |
| 4 | 60 | 80 | 9,50 | |
| 5 | 90 | 80 | 8,75 | |
| 6 | 120 | 78 | 9,50 | |
| 7 | 150 | 78 | 8,75 | |
| 8 | 180 | 80 | 15,50 | |

Blutzucker. — Der Ausgangswert normal - 93 mg% Nach 0,5 g Chinin im. bemerkt man in 20 Min. deutliche Erniedrigung des Niveaus bis 80 mg%. Auf dieser Höhe bleibt Blz. fast ohne Schwankungen mit einer geringen Erniedrigungstendenz. Zwischen 120.—150. Min. kommt es zum tiefsten Wert von 78 mg%, so daß die Niveauamplitude 15 mg% beträgt. Am Ende des Versuches sehen wir eine Tendenz zur Rückkehr nach oben.

Blutmilchsäure. — Die Blutmilchsäure mit normalem Ausgangswert - 15,5 mg% Nach Chinin haben wir deutlichen Abfall, der in 20 Min. schon 10,75 und in 90 Min. 9,5 mg% beträgt. Die letztgenannte Erniedrigung des Milchsäurespiegels geht dem Maximum des Blz. voran. Nach fol-

gender unmerklicher Erhöhung haben wir in 150. Min. den niedrigsten Wert von 8,75 mg %, dann steigt die Blutmilchsäure deutlich zum Ausgangswert zurück. Die Niveauamplitude beträgt (15,5—8,75) ca. 7 mg %. Die ziemlich kleinen Niveaudifferenzen der Werte können wir den verhältnismäßig großen Zeitabständen (20—30 Min.) der Blutentnahme zuschreiben.




Kurve Nr. 4

## 5. Versuch — (19. XI. 1939).

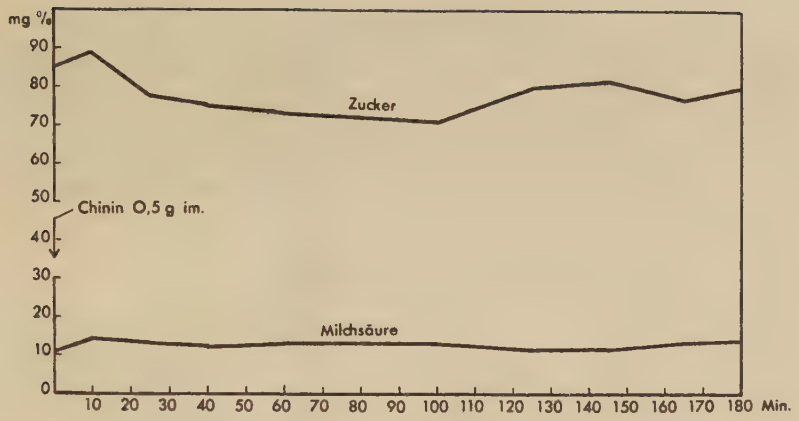
Herr Günther H. — *22* J.
Diagnose: Hypertonus
Temperatur: 36° C — Puls: 80/Min.
Gewicht: 81,7 kg — G. U.: —
Therapie: keine Medik. — Diät: Herzkost

Urinbefund:

Zucker: 0 — Aceton: (0)
Kreatin: 18/19. VI. — 150 mg

Blutuntersuchung:

| Blutprobe | Zeit nach Min. | Zucker mg % | Milchsäure mg % | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|
| 1 | nüchtern | 85 | 11,25 | |
| | 0 | Solvochin 2 ccm (= Ch. hydrochl. 0,5 g) im. | | |
| 2 | 10 | 89 | 13,75 | |
| 3 | 25 | 78 | 13,00 | |
| 4 | 40 | 75 | 11,75 | |
| 5 | 60 | 73 | 13,00 | |
| 6 | 98 | 71 | 13,00 | |
| 7 | 125 | 80 | 11,75 | |
| 8 | 145 | 82 | 11,75 | |
| 9 | 165 | 77 | 13,50 | |
| 10 | 180 | 80 | 13,75 | |




Kurve Nr. 5

Blutzucker. — Der Ausgangswert normal - ca. 85 mg%. Nach 0,5 g Chinin im. in 10 Min. kleine Erhöhung bis 89 mg%, dann folgt eine deutliche Erniedrigung, deren minimaler Wert 81 mg% wir in der 98. Minute finden. Nachher kommt eine Erhöhung, die sich nach einer Erniedrigungszacke zum Ausgangswert nähert. Die maximalen Niveauschwankungen sind nach oben (85 → 89) 4 mg% und nach unten (85 → 71) 14 mg%. Die Niveauamplitude beträgt (89—71) 18 mg%.

Blutmilchsäure. — Von normalem Ausgangswerte - ca. 11 mg% steigt die Milchsäure nach dem Chinin zuerst etwas bis 13,75 mg% und hält sich auf diesem Niveau mit 2 kleinen Erniedrigungen (bis 11,75 mg% in der 40. und 125.—145. Min.), die den Blutzuckererniedrigungen vorangehen, bis zum Ende des Versuches.

Wir können annehmen, daß man größere Niveaudifferenzen finden würde, wenn das Blut in kürzeren regelmäßigen Abständen entnommen würde, was gerade in der wichtigsten Zeit zwischen der 60.—125. Min. wegen eines Versuchsmißglücks (Kanüleverstopfung) nicht durchgeführt werden konnte.

## 6. Versuch — (26. VI. 1939).

Herr Karl Hö. 46 J.

Diagnose: Gastritis hyperacida und Jejunitis nach Gastroenterostomie

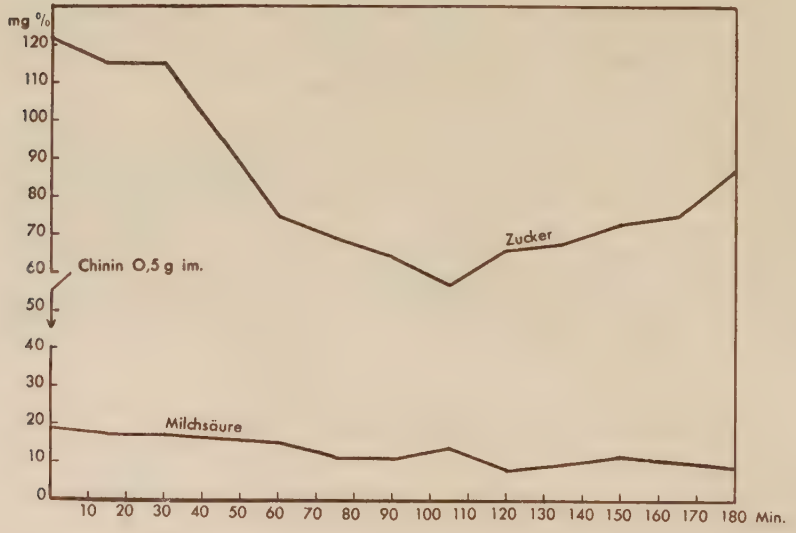
| | |
|---|---|
| Temperatur: 36,6° C | Puls: 84/Min. |
| Gewicht: 67 kg | G. U.: — |
| Therapie: Belladenal, Bismoteran, Larostidin, Paraffin | Diät: Ulcuskost (II. Woche), p. Packg. |

Urinbefund:

| | |
|---|---|
| Zucker: 0 | Aceton: (0) |
| Kreatin: 25/26. VI. — 700 mg; 26/27. VI. — 325 mg | |

Blutuntersuchung:

| Blutprobe | Zeit nach Min. | Zucker mg % | Milchsäure mg % | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|
| | vor 2 Std. Frühstück (Kaffee m. 3 Stück Zwieback) | | | |
| 1 | | 122 | 18,75 | |
| | 0 | Solvochin 2 ccm (= Ch. hydrochl. 0,5 g) im. | | |
| 2 | 15 | 115 | 16,75 | |
| 3 | 30 | 115 | 16,75 | |
| 4 | 45 | 95 | 16,25 | |
| 5 | 60 | 75 | 15,00 | |
| 6 | 75 | 69 | 10,75 | |
| 7 | 90 | 64 | 10,75 | |
| 8 | 105 | 57 | 13,75 | |
| 9 | 120 | 66 | 8,00 | |
| 10 | 135 | 68 | 9,50 | |
| 11 | 150 | 73 | 11,25 | |
| 12 | 165 | 75 | — — | |
| 13 | 180 | 87 | 9,50 | |



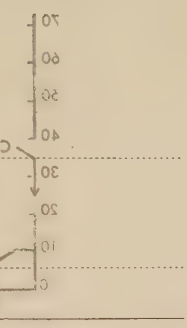

Kurve Nr. 6

Blutzucker. — Der Ausgangswert etwas erhöht - 122 mg %, vielleicht wegen des vor 3 Std. gegessenen Frühstücks. Nach 0,5 g Chinin im. haben wir einen deutlichen Abfall des Blz., der von der 30. Min. steil bis zum Minimum 57 mg % in der 105 Min. geht, um nachher langsam ohne Schwankungen zur Norm zu steigen. Die Niveauamplitude beträgt (122 → 57) 65 mg %.

Blutmilchsäure. — Der Ausgangswert etwas erhöht - 18,75 mg%. Nach Chinin sieht man deutliche Erniedrigung des Spiegels, die in 3 Zeitpunkten zum Ausdruck kommt. Die erste Erniedrigung ist zwischen der 75.—90. Min. (also vor dem Blutzuckerminimum) bis 10,75; nach kleiner Erhöhung, die mit dem Blutzuckerminimum zusammentrifft, kommt es in der 120. Min. zum Blutzuckerminimum von 8,0 mg%; die dritte Erniedrigung ist am Ende des Versuches von 9,5 mg%. Die Niveauamplitude beträgt (18,75 → 8,0) ca. 11 mg%.

## 7. Versuch — (30. VI. 1939).

Frau Elisabeth B. — 66 J.
Diagnose: Ulcus ventriculi
Temperatur: 36,0° C — Puls: 88/Min.
Gewicht: ca. 40 kg — G.U.: —
Therapie: Cebion, Atropin, Papaverin, Luminaletten — Diät: Ulcuskost




Urinbefund:

Zucker: 0 — Aceton: (0)
Kreatin: 29/30. VI. — 0; 30. VI./1. VII. — 0

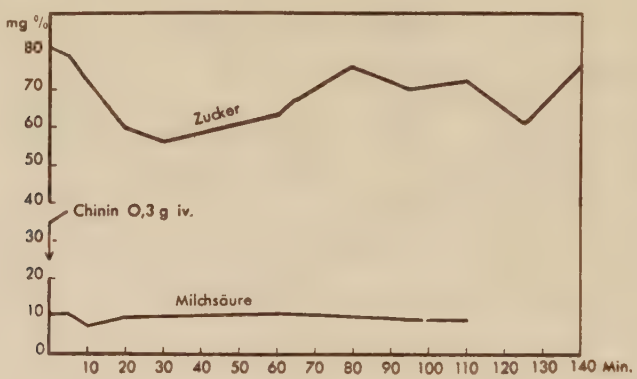
Blutuntersuchung:

| Blutprobe | Zeit nach Min. | Zucker mg% | Milchsäure mg% | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|
| 1 | nüchtern | 81 | 10,75 | |
| | 0 | Chininum hydrochlor. 1,2 ccm (= Ch. 0,3 g) iv. | | |
| 2 | 5 | 79 | 11,25 | |
| 3 | 10 | 72 | 7,50 | |
| 4 | 20 | 60 | 9,50 | |
| 5 | 30 | 56 | — — | |
| 6 | 60 | 63 | 11,25 | |
| 7 | 65 | 67 | — — | |
| 8 | 80 | 76 | 10,00 | |
| 9 | 95 | 70 | 8,75 | |
| 10 | 110 | 72 | 8,75 | |
| 11 | 125 | 61 | — — | |
| 12 | 140 | 76 | | |

Blutzucker. — Der Ausgangswert normal - 81 mg%. Nach 0,3 g Chinin iv. sehen wir rasche und deutliche Erniedrigung, die sich schon nach 5 Min. äußert und in 30 Min. ihr Minimum von 56 mg% erreicht. Bei der Kranken konnten wir während des raschen Blutzuckerabfalls die hypoglykämischen Erscheinungen, die sich in der allgemeinen Schwäche äußerten, beobachten. Von der 30. Min. an steigt der Blz. fast zur Norm, zeigt aber noch zwischen der 80. und 140. Min. zwei Erniedrigungszacken (die zweite Zacke in der 125. Min. ist deutlicher). Die Niveauamplitude beträgt (81 → 56) 25 mg%.

Blutmilchsäure. — Der Ausgangswert normal - 10,75 mg%. Die Kurve zeigt nach der Chininapplikation 2 Erniedrigungen, denen erst die niedrigsten Werte des Blz. folgen. Die erste und größte Erniedrigung kommt nach 10 Min. mit 7,5 mg% und liegt 20 Min. vor dem Blutzuckerminimum, die zweite liegt zwischen der 95.—110. Min. Die Niveauamplitude beträgt (10,75 → 7,5) 3 mg%.

Vielleicht könnten wir auch noch niedrigere Werte ablesen, wenn uns in der Zeit zwischen der 30.—60. Min. die Blutentnahme gelungen wäre, was aber leider wegen der Kanüleverstopfung unmöglich war.




Kurve Nr. 7

## b) Versuchspersonen mit gestörtem Stoffwechsel.

### 8. Versuch — (3. VII. 1939).

Herr Paul W. — 33 J.
Diagnose: Gastritis bei leichter Hyperthyreose

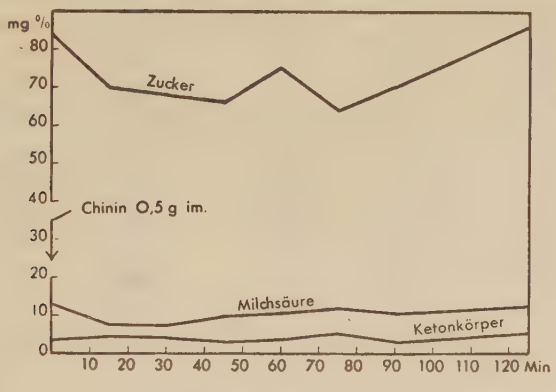
| | |
|---|---|
| Temperatur: 36,1° C | Puls: 72/Min. |
| Gewicht: 56 kg | G. U.: + 18 (28. VI.) |
| Therapie: Luminaletten, Bismoteran, Paraffin | Diät: Fleischfreie Kost |

Urinbefund:

| | |
|---|---|
| Zucker: 0 | Aceton: (0) |
| Kreatin: 2/3. VII. — 0; 3/4. VII. — 800 mg | |

Blutuntersuchung:

| Blutprobe | Zeit nach Min. | Zucker mg % | Aceton mg % | Milchsäure mg % | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | nüchtern | 84 | 3,74 | 13,00 | |
| | 0 | Chinin dihydrochl. 2 ccm (= Ch. 0,5 g) im. | | | |
| 2 | 15 | 70 | 4,40 | 7,50 | |
| 3 | 30 | 68 | 4,18 | 7,50 | |
| 4 | 45 | 66 | 3,00 | 9,50 | |
| 5 | 60 | 75 | 3,74 | 10,00 | |
| 6 | 75 | 64 | 5,28 | 12,00 | |
| 7 | 90 | 70 | 3,00 | 10,50 | |
| 8 | 125 | 86 | 5,28 | 12,50 | |




Kurve Nr. 8

Blutzucker. — Der Ausgangswert normal - 84 mg %. Nach 0,5 g Chinin im. kommt es zur Erniedrigung des Blz., der in der 45. Min. den Wert von 66 mg % annimmt und in der 60. Min. eine deutliche Steigerung zeigt, um in der 75. Min. das Minimum von 64 mg % zu erreichen. Dann steigt der Blz. bis etwas über den Ausgangswert, auf 86 mg %. Die Niveauamplitude beträgt (86—64) 22 mg %.

Blutketonkörper. — Die Blutketonkörper sind auf dem normalen Niveau. Die geringen Schwankungen der Kurve nach dem Chinin, die innerhalb der Fehlergrenzen von ca. 2 mg % (zwischen 3,0—5,28 mg %) liegen, kann man nicht bewerten.

Blutmilchsäure. — Der Ausgangswert normal - 13 mg %. Nach dem Chinin kommt es schon in 15 Min. zum deutlichen Abfall bis zum minimalen Werte von 7,5 mg %, der um 60 Min. dem Minimum des Blz. vorangeht, dann steigt sie mit kleinen Schwankungen zum Ausgangswert. Niveauamplitude beträgt (13,0 → 7,5) 5,5 mg %.

## 9. Versuch — (17. VII. 1939).

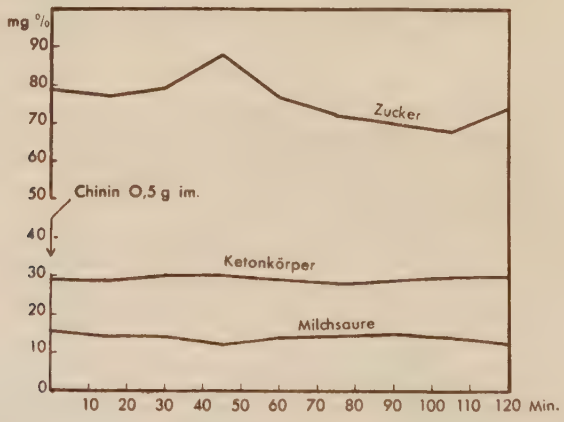
Frau Olga H. — 44 J.
Diagnose: Morbus Basedowii
Temperatur: norm. Puls: norm.
Gewicht: ca. 59 kg G. U.: +72% (14. VII.)
Therapie: Chinin m. Luminal Diät: 16. VII. Gemüsetag

Urinbefund:

Zucker: 0 Aceton: (0)
Kreatin: 16/17. VII. — 0 (?); 17/18. VII. — 222 mg; 24/25. VII. — 250 mg

Blutuntersuchung:

| Blut-probe | Zeit nach Min. | Zucker mg % | Aceton mg % | Milchsäure mg % | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | nüchtern | 79 | 29,26 | 15,50 | |
| | 0 | Chininum dihydrochl. 2 ccm (= Ch. 0,5 g) im. | | | |
| 2 | 15 | 77 | 28,38 | 13,75 | |
| 3 | 30 | 79 | 29,70 | 13,75 | |
| 4 | 45 | 88 | 29,70 | 12,00 | |
| 5 | 60 | 77 | —— | 14,25 | |
| 6 | 75 | 72 | 28,16 | —— | |
| 7 | 90 | 70 | —— | 15,00 | |
| 8 | 105 | 68 | 29,70 | 14,25 | |
| 9 | 120 | 74 | 29,92 | 12,50 | |




Kurve Nr. 9

Blutzucker. — Der Ausgangswert normal - 79 mg %. Nach 0,5 g Chinin im. kommt es zu einer unwesentlichen Erniedrigung und danach in der 45. Min. zu einer Erhöhung über den Ausgangswert bis auf 88 mg % und später wiederum zu einer langsamen Erniedrigung bis zum Minimum von

68 mg % in der 105. Min., am Ende äußert sich eine Tendenz zur Erhöhung. Die Höhe der maximalen Niveauschwankungen vom Ausgangswerte waren nach oben (79 → 88) 8 mg %, nach unten (79 → 68) 11 mg %. Die Niveauamplitude beträgt (88—68) 20 mg %.

Blutketonkörper. — Die Blutketonkörper sind wegen des vorangehenden Gemüsetages bedeutend erhöht. Die Werte der Kurve schwanken zwischen 29,92 und 28,16 mg % — in kleineren als 2 mg % Grenzen, können also nicht bewertet werden.

Blutmilchsäure. — Der Ausgangswert ziemlich normal - 15,5 mg %. Nach dem Chinin folgt eine langsame Erniedrigung, deren Minimum von 12 mg % sich mit dem Maximum des Blz. in der 45. Min. trifft und um 60 Min. dem Blutzuckerminimum zuvor kommt. Nach der Rückkehr zum Ausgangswerte folgt wiederum am Ende des Versuches eine Erniedrigung. Die Niveauamplitude beträgt (15,5 → 12,0) 3,5 mg %.

## 10. Versuch — (7. VIII. 1939).

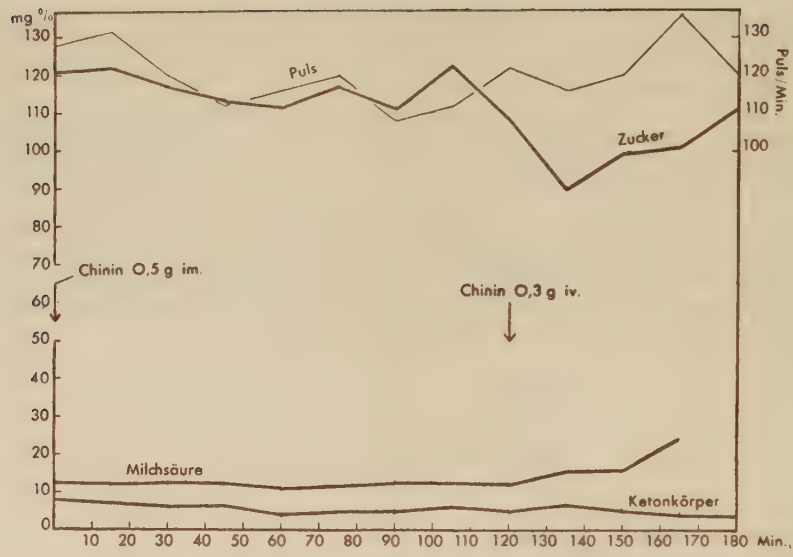
Herr August B. — 52 J.
Diagnose: Morbus Basedowii
Temperatur: 37° C — Puls: ca. 96 / Min.
Gewicht: 70,7 kg — G.U.: + 66 % (4. VIII.)
Therapie: 0 — Diät: 6. VIII. Gemüsetag

Urinbefund:

Zucker: 0 — Aceton: (0)
Kreatin: 6/7. VIII. — 325 mg; 7/8. VIII. — 175 mg

Blutuntersuchung:

| Blutprobe | Zeit nach Min. | Puls /Min. | Zucker mg % | Aceton mg % | Milchsäure mg % | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | nüchtern | 128 | 121 | 8,14 | 12,50 | |
| | 0 | Chininum dihydrochl. 2 ccm (= Ch. 0,5 g) im. | | | | |
| 2 | 15 | 132 | 122 | — — | 12,00 | |
| 3 | 30 | 120 | 117 | 6,16 | 12,50 | |
| 4 | 45 | 112 | 113 | 6,38 | 12,50 | |
| 5 | 60 | 116 | 111 | 3,96 | 10,75 | |
| 6 | 75 | 120 | 117 | 5,06 | 11,25 | |
| 7 | 90 | 108 | 111 | 5,06 | 12,50 | |
| 8 | 105 | 112 | 122 | 5,94 | 12,50 | |
| 9 | 120 | 122 | 108 | 4,84 | 12,00 | |
| | | Chininum dihydrochl. 2 ccm (= Ch. 0,5 g) iv. | | | | |
| 10 | 135 | 116 | 90 | 6,38 | 15,50 | |
| 11 | 150 | 120 | 99 | 5,06 | 16,00 | |
| 12 | 165 | 136 | 101 | 4,18 | 24,00 | |
| 13 | 180 | 120 | 111 | 3,74 | — — | |




Kurve Nr. 10

Blutzucker. — Der Ausgangswert etwas übernormal - ca. 121 mg %. Nach 0,5 g Chinin im. fällt der Blz. langsam ab — in 60 Min. bis 111 mg %, nachher aber zeigt er 2 Schwankungen nach oben, deren Maximum in der 105. Min. etwa den Ausgangswert erreicht, und dann wiederum die Tendenz nach unten hat. In der 120. Min. folgt eine zweite 0,5 g-Chiningabe jetzt iv., die nach 15 Min. das Blutzuckerminimum von 90 mg % hervorruft, danach steigt der Blz. nach oben. Die Niveauamplitude beträgt (122—90) 32 mg %.

Blutketonkörper. — Die Blutketonkörper sind trotz dem vorangehenden Gemüsetage im Anfang nicht erhöht - 8,14 mg %. Nach dem Chinin sieht man eine kleine Erniedrigung des Niveaus, die in der 60. Min. bis 3,96 mg % reicht und nach einer vorübergehenden Erhöhung am Ende des Versuches in der 180. Min. das Maximum von 3,74 mg % erreicht. Die Niveauamplitude beträgt (8,14 → 3,74) ca. 4,5 mg %.

Blutmilchsäure. — Die Blutmilchsäure hat einen normalen Ausgangswert 12,5 mg %. Ihre Kurve zeigt in den ersten 2 Std., sowie die Blutzuckerkurve, sehr geringe Schwankungen in den Grenzen von ca. 3 mg %. Minimum der Kurve kommt in der 60. Min. mit dem Wert 10,75 mg %. Nach der zweiten Chiningabe tritt die bedeutende Steigerung der Milchsäure, die in der 165. Min. den Wert von 24,5 mg % erreicht und wahrscheinlich mit dem hervorgetretenen Zittern im Zusammenhang steht. Bei gleichzeitiger Pulsuntersuchung beobachtet man in den 2 ersten Stunden fast parallelen Verlauf der Pulskurve mit der Blutzuckerkurve, aber in der letzten Stunde sieht man bedeutende Abweichung des Pulses nach oben, die mit dem gewaltigen Herzklopfen zusammenging.

## 11. Versuch — (25. VII. 1939).

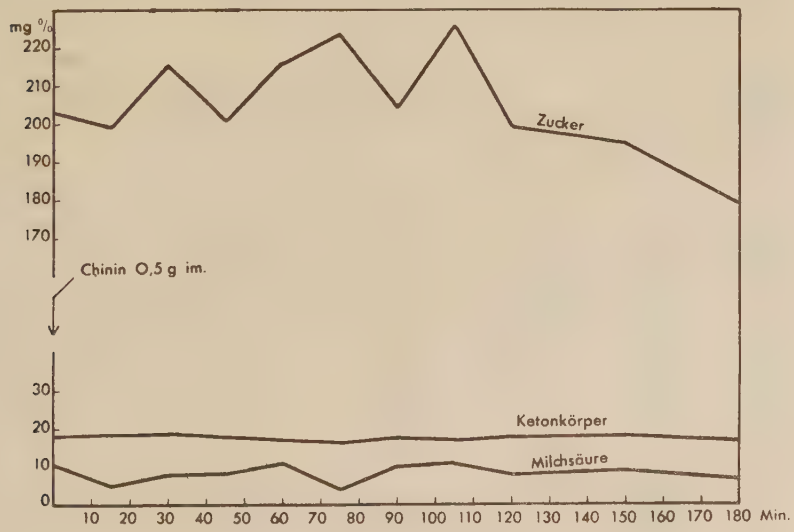
Junge Willi R. — 17 J.
Diagnose: Diabetes mellitus
Temperatur: 36,0° C — Puls: 160 / Min.
Gewicht: ca. 60,5 kg — G. U.: —
Therapie: Insulin 25 E 2mal pdie — Diät: Diabetikerkost (156 Kh)

Urinbefund:

Zucker: + — Aceton: (+)
Kreatin: 24/25. VII. — 0; 25/26. VII. — 50 mg

Blutuntersuchung:

| Blut-probe | Zeit nach Min. | Zucker mg % | Aceton mg % | Milchsäure mg % | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | nüchtern | 203 | 18,04 | 11,00 | |
| | 0 | Chininum dihydrochl. 2 ccm (= Ch. 0,5 g) im. | | | |
| 2 | 15 | 199 | 18,48 | 5,00 | |
| 3 | 30 | 215 | 18,48 | 8,00 | |
| 4 | 45 | 201 | — — | 8,50 | |
| 5 | 60 | 216 | 17,16 | 11,00 | |
| 6 | 75 | 224 | 16,72 | 4,25 | |
| 7 | 90 | 204 | 17,60 | 10,00 | |
| 8 | 105 | 226 | 17,16 | 11,00 | |
| 9 | 120 | 199 | 17,82 | 8,00 | |
| 10 | 150 | 196 | 18,04 | 9,00 | |
| 11 | 180 | 179 | 16,28 | 6,50 | |




Kurve Nr. 11

Blutzucker. — Der Ausgangswert sehr erhöht - 203 mg%. Nach 0,5 g Chinins im. sehen wir eine zackige Kurve, in der sich 3 kleine Erniedrigungen mit den 3 deutlichen Erhöhungen über das Niveau des Ausgangswertes abwechseln. Die Erhöhungen waren in der 30. Min. bis 215 mg%, in der 75. Min. bis 224 mg% und in der 105. Min. bis zum Maximum von 226 mg%. Erst in der dritten Stunde sehen wir die Neigung zur Erniedrigung des Blz., dessen Niveau in der 180. Min. den Wert von 179 mg% erreicht. Ob wir in der 135. oder 165. Min. noch irgendeine Zacke nicht gefunden hätten, wenn wir in diesen Zeitpunkten das Blut untersucht hätten, können wir nicht ausschließen. Die Niveauschwankungen vom Ausgangswerte sind nach oben (203 → 226) 23 mg%, nach unten (203 → 179) 24 mg%, die ganze Amplitude beträgt (226—179) 47 mg%.

Blutketonkörper. — Der Ausgangswert erhöht - ca. 18,0 mg%. Die Kurve, deren Werte in den Grenzen von 2 mg% sehr unmerklich schwanken, kann nicht bewertet werden, doch zeigt sie die Neigung zum Abfall.

Blutmilchsäure. — In dem Verlauf der Milchsäurekurve sehen wir keine Erhöhungen über den Ausgangswert - ca. 11 mg%, sondern nur die Erniedrigungen, nämlich: in der 15. Min. auf 5 mg%, in der 75. Min. bis zum Minimum von 4,25 mg% und am Ende des Versuches in der 180. Min. den Wert von 6,5 mg%; dazwischen liegen ungefähr die Ausgangswerte. Niveauamplitude beträgt (11,0 → 4,25) ca. 7 mg%.

## 12. Versuch — (2. VIII. 1939).

Herr Adolf N. — 55 J.

Diagnose: Diabetes mellitus mit Hypertonus u. Appendicitis chr.

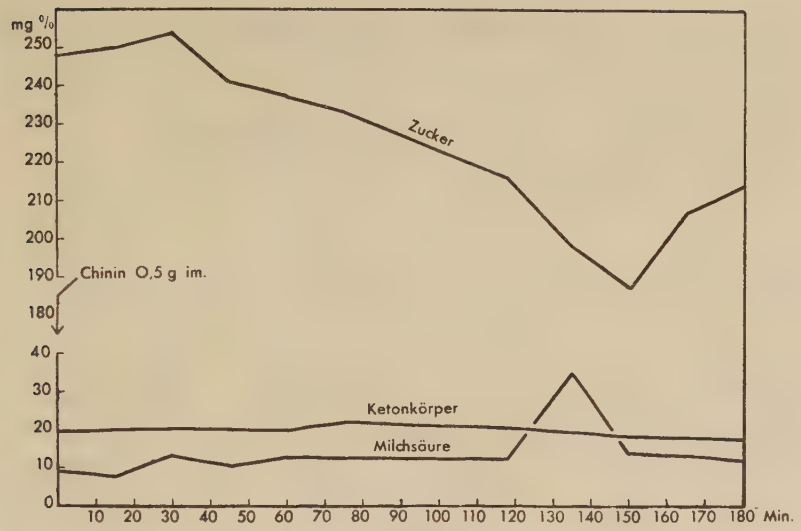
Temperatur: 36,4° C — Puls: 76 / Min.
Gewicht: ca. 79 kg — G. U.: —
Therapie: Pandigal, Ipehac., Insulin 25 E — Diät: Diabeteskost (1. VIII. — 120 Kh)

Urinbefund:

Zucker: + — Aceton: vor 2. VIII. — 0; nach 2. VIII. — +
Kreatin: 1/2. VIII. — 0; 2/3. VIII. — 0

Blutuntersuchung:

| Blutprobe | Zeit nach Min. | Zucker mg% | Aceton mg% | Milchsäure mg% | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|---|
| 1 | nüchtern | 247 | 19,58 | 8,75 | |
| | 0 | Chininum dihydrochl. 2 ccm (= Ch. 0,5 g) im. | | | |
| 2 | 15 | 250 | —— | 7,50 | |
| 3 | 30 | 254 | 20,46 | 13,50 | |
| 4 | 45 | 241 | 20,02 | 10,50 | |
| 5 | 60 | 237 | 20,02 | 13,00 | |
| 6 | 75 | 233 | 22,00 | 12,50 | |
| 7 | 118 | 216 | 20,68 | 12,50 | |
| 8 | 135 | 198 | —— | 35,00 | |
| 9 | 150 | 187 | 18,04 | 13,50 | |
| 10 | 165 | 207 | 18,04 | 13,00 | |
| 11 | 180 | 214 | 17,60 | 11,75 | |




Kurve Nr. 12

Blutzucker. — Der Ausgangswert sehr erhöht - 247 mg %. Nach Chinin sieht man zuerst geringe Erhöhung des Niveaus nach 30 Min. bis 254 mg % und dann langsamen Abfall bis zum Minimum von 187 mg % in der 150. Min., danach kommt es wiederum zum Ansteigen. Die Niveauschwankungen vom Ausgangswerte sind nach oben (247 → 254) 7 mg %, nach unten (247 → 187) 60 mg %. Die Niveauamplitude beträgt (254—187) 67 mg %.

Blutketonkörper. — Die Blutketonkörper sind vom Anfang an auf der übernormalen Höhe mit dem Ausgangswert von 19,58 mg %. In der ersten Hälfte des Versuches zeigen sie die Neigung nach oben, in der 75. Min. den Wert von 22 mg % erreichend, nachher aber gehen sie nach unten und zeigen in der 180. Min. den Wert von 17,60 mg %. Die maximalen Niveauschwankungen vom Ausgangswerte sind nach oben (19,58 → 22,0) ca. 2,5 mg %, nach unten (19,58 → 17,6) ca. 2 mg %. Die ganze Amplitude beträgt (22,0—17,6) ca. 4,5 mg %.

Blutmilchsäure. — Der Ausgangswert ist normal - 8,75 mg %. Die Kurve zeigt nach Chinin eine bis jetzt nicht beobachtete Form mit einer Tendenz nach oben. In den ersten 2 Std. steigt die Milchsäure ganz langsam bis 13,5 mg %, also höchstens um 5 mg %, aber in der 175. Min. zeigt sie einen großen Sprung nach oben mit dem Werte von 35 mg %, was 15 Min. dem Minimum des Blz. vorangeht. Die Niveauamplitude beträgt (7,5—35,0) ca. 27 mg %.

Über den ununtersuchten großen Zeitraum zwischen der 75. und 118. Min. kann man nichts sagen.

## 13. Versuch — (6. VII. 1939).

Herr Max B. — 32 J.
Diagnose: Morbus Basedowii
Temperatur: 36,1° C — Puls: 84 / Min.
Gewicht: 55 kg — G. U.: + 18 (5. VII.)
Therapie: Luminal 0,05 g m. Chinin 0,1 g 3mal pdie — Diät: Vollkost

Urinbefund:

Zucker: 0 — Aceton: (0)
Kreatin: 5/6. VII. — 0; 6/7. VII. — 250 mg

Blutuntersuchung:

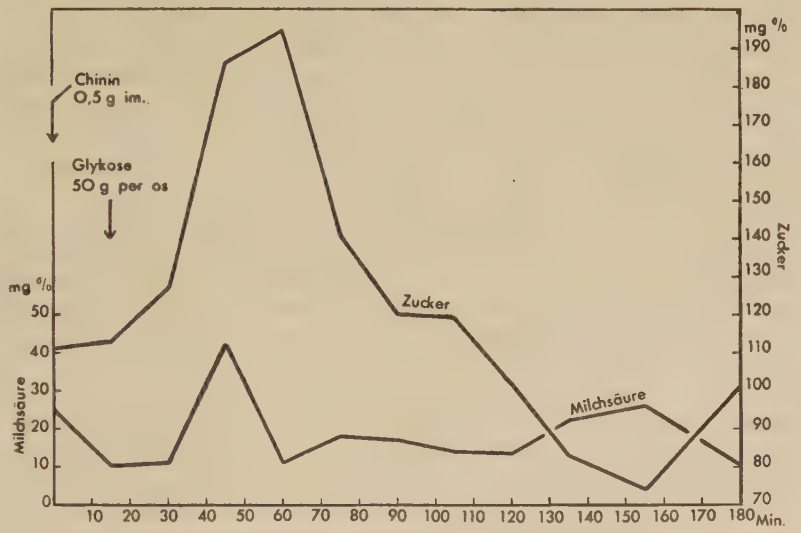
| Blut-probe | Zeit nach Min. | Zucker mg % | Milchsäure mg % | Bemerkungen |
|---|---|---|---|---|
| 1 | nüchtern | 111 | 25,25 | Zittern |
| | 0 | Chininum dihydrochl. 2 ccm (= Ch. 0,5 g) im. | | |
| 2 | 15 | 113 | 10,50 | Beruhigung |
| | | Traubenzucker 50,0 g pos | | |
| 3 | 30 | 127 | 11,25 | |
| 4 | 45 | 186 | 41,75 | |
| 5 | 60 | 195 | 11,25 | |
| 6 | 75 | 141 | 18,00 | |
| 7 | 90 | 120 | 17,25 | |
| 8 | 105 | 119 | 14,25 | |
| 9 | 120 | 102 | 13,50 | |
| 10 | 135 | 83 | 22,25 | |
| 11 | 155 | 74 | 26,00 | |
| 12 | 180 | 101 | 10,50 | |

Diesen Versuch haben wir mit Chinin und Zuckerbelastung gemacht. Obwohl man daraus die Wirkung des Chinins kaum erkennen kann, erwähnen wir den Versuch für Betrachtung.

Blutzucker. — Der Ausgangswert ist auf einem höheren Niveau von 111 mg %. Nach 0,5 g Chinin zeigt sich eine Tendenz nach oben. Nach 50 g Glykose haben wir den steilen Anstieg, der nach 45 Min. von der Zuckerdarreichung sein Maximum von 195 mg % erreicht. Danach folgt ein etwas langsamer Abfall, der in der 155. Minute von der Chinindarreichung und in der 140. von der Zuckerbelastung zum Minimum von 74 mg % führt; später kommt es wiederum zur Steigerung. Die maximalen Niveauschwankungen vom Ausgangswerte sind nach oben (111 → 195) 84 mg %, nach unten (111 → 74) 37 mg %. Die ganze Amplitude beträgt (195—74) 121 mg %.

Blutmilchsäure. — Die Blutmilchsäure ist am Anfang erhöht - 26,0 mg %. In der 15. Min. nach Chinin kommt es zum Abfall zur Norm - 10,5 mg %, in der 45. Min. folgt der Anstieg bis zum Maximum von 41,75 mg %, der um 15 Min. dem Blutzuckermaximum voraneilt, dann kommt es wiederum zu einem Abfall zur Norm im Moment des Blutzuckermaximums und später zu einem langsamen Anstieg mit kleinen Schwankungen, bis die Milchsäure ca. den Ausgangswert in der 155 Min. erreicht, was

mit dem Minimum des Blz. zusammentrifft; nachher folgt wiederum ein Abfall. Die maximalen Niveauschwankungen vom Ausgangswert sind nach oben (26,0→41,75) 16 mg %, nach unten (26,0 → 10,5) 15,5 mg %. Die Niveauamplitude beträgt (41,75—10,5) ca. 31,5 mg %.




Kurve Nr. 13

### c) Zusammenfassende Besprechung der Versuchsergebnisse.

Jetzt werden wir versuchen, alle unsere Experimente gemeinsam zu besprechen, um zu den entsprechenden allgemeinen Schlüssen, die wir trotz den verschiedenen möglichen methodischen Fehlern und Unpünktlichkeiten ziehen können, zu kommen. Einen Überblick über unsere Versuche stellen wir in einer Tabelle (s. S. 49) vor.

Blutzucker. — Als Regel können wir annehmen, daß es nach kleinen therapeutischen Dosen Chinins in jedem Falle unserer Versuche früher oder später zu einer Blutzuckererniedrigung kommt, nur die Größe, der Zeitpunkt von der Chinindarreichung und der Weg nach unten individuell verschieden sind. Die Größe der Erniedrigung bei stoffwechselnormalen Menschen haben wir in den Grenzen von 3 (V. 1) bis 65 (V. 6) mg % beobachtet, wobei es manchmal zu den ausgesprochenen hypoglykämischen Werten wie 47 mg % (V. 3) und 56 mg % (V. 7) kam. Bei den hyperthyreotischen Individuen haben wir eine Erniedrigung von 11 (V. 9) bis 31 (V. 10) mg % gesehen; hier waren schon die hypo-

glykämisierenden Effekte wenig deutlich, der niedrigste Wert bei einem leichten Hyperthyreoidismus (V. 8) war 64 mg %. Beim Diabetes mellitus nach einmaliger 0,5 g-Chinininjektion hatten wir die Erniedrigung von 24 (V. 11) bis 60 (V. 12) mg % gesehen; dabei wurden nicht nur keine hypoglykämischen, sondern auch keine normalen Blutzuckerwerte erreicht, die niedrigsten Werte waren 179 mg % (V. 11) und 187 mg % (V. 12). Die Größe des Effektes war auch sehr vom Wege der Chinindarreichung abhängig. Den kleinsten Erniedrigungseffekt hatten wir nach der Darreichung per rectum nur um 3 mg % (V. 1), per os um 6 mg % (V. 2), — den größeren nach der parenteralen (im. u. iv.) Medikation bis um 65 mg % (V. 6).

Das Minimum des Blutzuckerspiegels kommt bei fast jedem unserer Versuche in einem anderen Zeitpunkt vor — nämlich nach 30, 40, 75 (2mal), 90, 98, 105, 120, 135, 150 und 180 Min. von der Chininverabfolgung. Es steht im Zusammenhang mit dem Wege der Darreichung und der Höhe des Ausganswertes des Blz. und dem Stand des Kohlenhydratstoffwechselapparates des Patienten. Am schnellsten wirkt die intravenöse Injektion — nämlich schon nach 15—30 Min. (V. 10 u. 7), am langsamsten die Darreichung per rectum (V. 1), dazwischen liegen intramuskuläre und perorale Medikation. — Bei den niedrigeren Blutzuckerausgangswerten kommt es schneller zum Minimum (z. B. V. 3 — bei 72 mg % in der 75. Min.) als bei den höheren (z. B. V. 6 — bei 122 mg % in der 105. Min.). — Bei den Stoffwechselgesunden erreichen wir das Minimum am schnellsten, bei den Hyperthyreotikern später (z. B. im V. 10 in der 135. Min.) und bei den Diabetikern am spätesten (z. B. im V. 11 in der 180. Min.).

Der Weg zum Minimum führt bei den normalen Menschen gewöhnlich ohne jede Schwankung nach oben. Dagegen bei den Hyperthyreotikern und Diabetikern haben wir unterwegs 1—3 Zacken nach oben, die nach einer kleinen Erniedrigung (V. 8, 9 u. 11) oder auch ohne diese (V. 10 u. 12) hervortreten. Diese Erhöhungen können wesentlich über den Ausgangswert reichen, z. B. bei einem Fall von Diabetes (V. 11) bis zu 23 mg %. Nach dem Erreichen des minimalen Blutzuckerwertes steigt der Blz. gewöhnlich zum Ausgangswert, zuweilen (beim normalen Menschen) noch mit kleinen Schwankungen nach unten (V. 3, 5, 7) zurück.

Von den beobachteten zwölf Fällen hatten wir in 5 Versuchen keine Erhöhungen des Blz. in 6 nur kleine um 1—9 mg %, nur in einem eine beträchtliche Erhöhung bis zu 23 mg % (V. 11) gesehen; wir können also feststellen, daß in der Regel das Chinin in kleinen Dosen, abgesehen von den speziellen Fällen, blutzuckererniedrigend wirkt.

Blutketonkörper. — Die Blutketonkörper haben wir in fünf Versuchen bei 3 Hyperthyreotikern und 2 Diabetikern beobachtet. Die

## Übersicht unserer Versuchsergebnisse

| Versuch-Nr. | Name Geschlecht Alter | Stoffwechsel | Grundumsatz | Gewicht kg | Chinin-Medikation: Präparat Dosis-Darreichung | Blutuntersuchungen: Zucker — mg % Ausgw. | Zucker — Zeitpunkt Minimum | Zucker — Zeitpunkt Maximum | Zucker — Amplitude | Ketonkörper — mg % Ausgangswert | Ketonkörper — Zeitpunkt Minimum | Ketonkörper — Zeitpunkt Maximum | Ketonkörper — Amplitude | Milchsäure — mg % Ausgangswert | Milchsäure — Zeitpunkt Minimum | Milchsäure — Zeitpunkt Maximum | Milchsäure — Amplitude | Urin: Kreatin mg Vor Versuch | Urin: Kreatin mg Nach Versuch |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 1 | A. M. ♂ 26 | Normal | — | 56,7 | Permucal-Zäpf. 0,3 g x 2 p. rect. | 106 | 90'- 3 | 150'-4 | 7 | | | | | 12,25 | 30'-3,5 | 0 | 3,5 | 325 | ? |
| 2 | G. S. ♀ 28 | | — | (58,5) | Chin. hydrochl. 0,5 g per os | 87 | 40'- 6 | 0 | 6 | | | | | 13,0 | 180'-2,0 | 0 | 2,0 | 175 | 0 |
| 3 | — „ — | | — | 58,3 | Solvochin 0,5 g im. | 72 | 75'-25 | 0 | 25 | | | | | 11,15 | (65'-5,0) 105' 150'-7,0 | 10'-0,75 | 7,75 | 225 | ? |
| 4 | K. H. ♂ 45 | | — | 83,5 | Solvochin 0,5 g im. | 93 | (20'-13) 120'-15 | 0 | 15 | | | | | 15,5 | (20'-4.75) 90' 150'-6,75 | 0 | 6,75 | 0 | ? |
| 5 | G. H. ♂ 22 | | — | 81,7 | Solvochin 0,5 g im. | 85 | 98'-14 | 10'-4 | 18 | | | | | 11,35 | 0 | 10'-2,5 | 2,5 | 150 | ? |
| 6 | K. Hö. ♂ 46 | | — | 67,0 | Solvochin 0,5 g im. | 122 | 105'-65 | 0 | 65 | | | | | 18,15 | (75'-8,0) 120'-10,75 | 0 | 10,75 | 700 | 325 |
| 7 | E. B. ♀ 66 | | — | 40,0 | Ch. dihydrochl. 0,3 g iv. | 81 | 30'-25 | 0 | 25 | | | | | 10,15 | 10'-3,25 | 5'-0,5 60' | 3,75 | 0 | 0 |
| 8 | P. W. ♂ 33 | Hyperthyreoid. | + 18 | 56,0 | Ch. dihydrochl. 0,5 g im. | 84 | (45'-18) 75'-20 | 125'-2 | 22 | 3,74 | 45' 90' - 0,74 | 75'-1,54 | 2,28 | 13,0 | 15'-5,5 | 0 | 5,5 | 0 | 800 |
| 9 | O. H. ♀ 47 | | + 72 | 59,0 | Ch. dihydrochl. 0,5 g im. | 79 | 105'-11 | 45'-9 | 20 | 29,26 | 75'-1,1 | 120'-0,66 | 1,76 | 15,5 | 45'-3,5 | 0 | 3,5 | 0? | 222 |
| 10 | A. B. ♂ 52 | | + 66 | 70,7 | Ch. dihydrochl. 0,5 g im. u. 0,5 g iv. | 121 | (15') 135'-31 | 15'-1 | 32 | 8,14 | (60'-4,18) 180'-4,4) | 0 | 4,4 | 12,5 | 60'-1,75 | (45') 165'-12 | 13,75 | 325 | 175 |
| 11 | W. R. ♂ 17 | Diab. mel. | — | 60,5 | Ch. dihydrochl. 0,5 g im. | 203 | 180'-24 | 105'-23 | 47 | 18,04 | 180'-1,76 | 15'-0,44 | 2,2 | 11,0 | (15'-6,0) 75'-6,75 | 0 | 6.75 | 0 | 50 |
| 12 | A. N. ♂ 55 | | — | 79,0 | Ch. dihydrochl. 0,5 g im. | 247 | 150'-60 | 30'-7 | 67 | 19,58 | 180'-1,98 | 75'-2,42 | 4,4 | 8,75 | 15'-1,25 | 1'35-25,75 | 27,0 | 0 | 0 |
| 13 | M. B. ♂ 32 | H.-th. | + 18 | 55,0 | Ch. dihydrochl. 0,5 g im. | 111 | (155'-37) | (60'-84) | (121) | | | | | 25,25 | 15'-14,75 | (45'-16,55) | (31,25) | 0 | 250 |

Ausgangswerte waren in einem Falle normal — 3,74 mg % (V. 8), in zwei erhöht nach Gemüsetagen — 8,14 mg % (V. 10) und 29,26 mg % (V. 9), in zwei weiteren erhöht bei Diabetes — 18,04 mg % (V. 11) und 19,58 mg % (V. 12).

Die Resultate sind wegen der Niveauschwankungen des Ketonkörperspiegels in ziemlich kleinen Grenzen, 1,78—4,4 mg %, schwer zu bewerten. In einem Fall von Morbus Basedowii (V. 9) und einem Fall von Diabetes (V. 11) mit dem hohen Ketonkörperspiegel sahen wir fast gerade verlaufende Kurven mit geringsten Schwankungen nach unten und oben im ganzen um ca. 2 mg % mit kleinem Übergewicht nach unten, daraus kann man also praktisch keine Schlüsse ziehen. — In einem Fall von Morbus Basedowii (V. 8) mit normalem Ketonkörperspiegel sahen wir bei den Schwankungen der Kurve von 2,28 mg % eine kleine Tendenz nach oben. — Bei einem Fall von Diabetes (V. 12) mit hohen Ketonkörperwerten sahen wir bei ziemlich großer Amplitude der Niveauschwankungen zuerst eine Erhöhung um 2,42, aber nachher eine Erniedrigung um 4,4 mg % (vom Ausgangswert jedoch nur um 1,98 mg %). -- In einem Fall von Morbus Basedowii (V. 10) mit dem wenig erhöhten (trotz des Gemüsetages) Ketonkörperspiegel, wo wir zweimal 0,5 g Chinin, einmal im. und einmal iv. angewendet hatten, beobachteten wir keinen Anstieg über den Ausgangswert, sondern verhältnismäßig wesentlichen Abfall, der am Ende des Versuches um 4,4 mg % betrug.

Zusammenfassend können wir auf Grund dieser 5 Versuche sagen, daß bei Chininwirkung eine Tendenz nach der Erniedrigung der Ketonkörper im Blut überwiegt, insbesondere wenn man die therapeutische Dose wiederholt (V. 10!).

Über den Verlauf der Kurven vom Ketonkörperspiegel im Blut im Verhältnis zur Blutzucker- und Blutmilchsäurekurve kann man wegen sehr kleiner Schwankungen nichts charakteristisches sagen.

Blutmilchsäure. — Der Blutmilchsäurespiegel zeigte gewöhnlich nach dem Chinin eine Tendenz zum Abfall, nur in einem Versuch (V. 5) hatten wir keine Spur der Erniedrigung. Bei den Blutmilchsäureerniedrigungen fanden wir diese Abweichungen von den Ausgangswerten: 1,25 — 1,75 — 2 — 2,25 — 3,5 (2mal) — 5,5 — 6,75 (2mal) — 7 — 10,75 (V. 6) — 14,75 (V. 13) mg %. In den 7 Versuchen beobachteten wir nur ausschließlich die erniedrigenden Effekte. Von den 4 übrigen hatten wir in 2 Fällen (V. 5 u. 7) kleine Erhöhungen, in 2 anderen ausgesprochene Erhöhungen, nämlich: bei einem Morbus Basedowii (V. 10) um 12 mg % und bei einem Diabetes mellitus (V. 12) um 25,75 mg %.

Die Schwankungen des Milchsäurespiegels sind im Vergleich mit dem Blutzucker wesentlich kleiner wegen der niedrigeren Ausgangswerte.

Was die Milchsäurekurve betrifft, so können wir als allgemeine Regel annehmen, daß sie nicht parallel mit der Blutzuckerkurve verläuft, sondern in vielen Fällen den umgekehrten Verlauf annimmt. Die Erniedrigungen des Milchsäurespiegels kommen gewöhnlich den Erniedrigungen des Blutzuckers zuvor, was in den Versuchen 3, 5, 7, 8, 9 sichtbar ist. Häufig sehen wir das Zusammentreffen der Blutzuckererhöhung mit dem Blutmilchsäureabfall (V. 3, 9 u. 11) und umgekehrt (V. 4, 6 u. 8).

Wenn wir die obenerwähnten Erhöhungen betrachten wollten, so brauchen wir einen Fall (V. 7) mit der Erhöhung um 0,5 mg %, wie auch den zweiten (V. 3) um 0,75 mg % und dritten (V. 5) um 2,5 mg % wegen der sehr kleinen Werte nicht zu berücksichtigen. — Zwei andere Fälle zeigen aber einen besonderen Verlauf; Versuch 10 bei Morbus Basedowii zeigt besonders am Ende deutliche Tendenz nach oben bis 24,5 mg %, auch der Versuch 12 bei Diabetes mellitus zeigt vom Anfang an das Streben der Milchsäure nach oben und in der 3. Std. des Versuches steigt die Milchsäure jäh in die Höhe bis 35 mg %, um dann sofort abzufallen, dem Abstieg ging das Blutzuckerminimum um 15 Min. voraus.

Im allgemeinen jedoch, abgesehen von den speziellen Fällen, zeigt der Blutmilchsäurespiegel nach den kleinen Chinindosen die Neigung zum Abfallen.

Kreatinurie. — Die Versuchspersonen hatten in 7 Fällen kreatinfreien Urin, in 6 Versuchen war Kreatinurie vorhanden. Wenn wir das Verhalten der Blutmilchsäure in bezug auf das Kreatin im Urin prüfen, so ergibt sich folgendes: Kreatinfreie Individuen zeigen solche Amplituden des Milchsäurespiegels: 3,5 — 3,75 — 5,5 — 6,75 (2mal) — 27 mg % (V. 12 Diabetes mell.) und Patienten mit Kreatinurie 2 (b. 175 mg Kr. — b. Ch. pos) — 3,5 (b. 325 mg Kr. — b. Ch. per rectum — 2,5 (b. 150 mg Kr.) — 7 (b. 225 mg Kr.) — 10,75 (b. 700 mg Kr.) — 13,75 mg (b. 325 mg Kr.) — b. parenteraler Applikation des Chinins. Im allgemeinen können wir sagen, daß wir bei parenteraler Chinindarreichung bei höheren Graden der Kreatinurie (V. 5, 6, 10) höhere Schwankungen des Blutmilchsäurespiegels als ohne der Kreatinurie sahen (eine Ausnahme macht der Versuch 12).

Wenn wir auf Grund der 9 Versuche, bei denen Kreatin im Urin vor und nach der Chinindarreichung untersucht wurde, etwas über den Einfluß der therapeutischen kleinen Dosen auf die Kreatinausscheidung sagen wollten, so könnten wir zu keinen einheitlichen Schlüssen kommen. In 2 Versuchen (7, 12) haben wir keine Änderungen beobachtet, in 3 (2, 10, 6) eine Erniedrigung in 4 (11, 9, 13, 8) eine Erhöhung des Kreatins im Harn.

# IV. Der Mechanismus der Chininwirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel

Nachdem wir die bisherigen fremden und eigenen diesbezüglichen Versuche und ihre Ergebnisse besprochen haben, bleibt uns noch eine wichtige Frage zu lösen — nämlich: auf welche Weise es zu den oben besprochenen Chininwirkungen kommt.

## A. Chinin im Organismus.

Am Anfang unserer Betrachtungen halten wir für zweckmäßig kurz die Verteilung des eingeführten Chinins im Organismus zu besprechen.

### a) Chinin im Blut.

Über das Verhalten des Chinins im gesamten Blut wurde eine große Anzahl der Beobachtungen von verschiedenen Forschern durchgeführt. Wir nehmen als Grundlage unserer Betrachtungen die neueste Arbeit von Christen [56]. Er hatte die Beobachtungen an den Menschen nach den therapeutischen Chinindosen v. ca. 0,5—0,75 g, die er peroral, intramuskulär und intravenös verabreichte, gemacht. Er sah, daß die hochwirksame Chininkonzentration im Blute — also über 0,3 mg% (0,0003%) am schnellsten, weil schon nach 1 Minute, nach iv. Darreichung, später nach 5—20 Min. — nach im. Applikation, nach pos Darreichung gewöhnlich erst nach 1 Std. entsteht. Die wirksame Konzentration im Blute dauerte am kürzesten nach der iv. Injektion (2—5 Std.). Die maximale Konzentration des Chinins im Blute wurde die größte nach der iv. Applikation (mittel 2,66 mg%) beobachtet, sie war ca. 5fach höher als nach der im. und pos Darreichung (mittel 0,56 mg%); die Höhe der Konzentration nach der iv. Darreichung war von der Injektionsgeschwindigkeit abhängig.

Rohde [227] berichtet, daß, während nach iv. und im. Injektion das Blut in etwa 8 Std. nach der Chinindosis von 0,5 g chininfrei ist, nach der Darreichung pos der Chiningehalt viel niedriger bleibt, der Chininspiegel aber ziemlich konstant ungefähr 24 Std. lang anhält.

### b) Die Speicherung des Chinins in den Erythrocyten.

Interessant ist für uns das Verteilen des Chinins im Butplasma und in den Blutkörperchen [insbes. u. 125, 126, 267]. Es ist kein Zweifel, daß Chinin sich im Blut sowohl in dem Plasma, wie auch in den Erythrocyten sammelt.

Viele Autoren sind der Meinung, daß Chinin sich in den roten Blutkörperchen speichert (Gaglio, Krajanski-Kreuterblüth, Baldoni, Morgenroth, Halberkann, Schilling u. Boecker, Retzlaff, Rona u. Bloch, Pantschenkow u. Kirstner) und haben das in verschiedener Weise bewiesen. Schnabel [237] ist der Meinung, daß das Chinin sich zuerst in den Erythrocyten sammelt und dann erst an die Umgebung abgegeben wird. Es wurde auch eine große Fixation Chinins in den Erythrocyten und eine langsame Elimination aus denselben (Binet u. Fabre, Fourment u. Hermann, Hatscher u. Weiß) beobachtet. Ein Teil der Forscher hat eine höhere Konzentration des Chinins in den Erythrocyten als im Plasma (Morgenroth, Rona u. Bloch, Binet u. Fabre, Pantschenkow u. Kirstner), ein Teil eine niedrigere als im Plasma (Hartmann u. Zila, Ramsded u. Lipskin u. Whithley, Akashi, Hatscher u. Weiß), einige keinen Unterschied in der Verteilung (Acton u. King, Gibbs, Fabre, di Matteï) gesehen. — Es gibt dabei auch einige Verfasser, die sich gegen die Möglichkeit der Speicherung des Chinins in den Erythrocyten aussprechen (Akashi, Plehn, Hatscher u. Weiß).

### c) Die Speicherung des Chinins in den verschiedenen Organen.

Nach dem Verschwinden aus dem Blute hält sich das Chinin noch einige Zeit in entsprechenden Mengen in den Kapillarräumen der inneren Organe, von denen insbesondere in der Leber (Albertoni u. Ciotti, Hartmann u. Zila, Neumann, Tschapkewisch, Smorodinzew), was aber nach der Lungenspeicherung (Cahn-Bronner, Boecker, Akashi, Hatscher u. Weiß) und der Gehirnansammlung (Kirstner u. Pantschenkow) zurücksteht. Nach Boecker speichert sich das oral verabreichte Chinin zunächst in der Leber und gelangt erst von da in den Kreislauf. Die Chininansammlung im Muskel (Hatscher u. Weiß) und im Blut (Kirstner u. Pantschenkow) soll viel geringer als in anderen Organen sein.

## B. Die Regulationen des Kohlenhydratstoffwechsels und das Chinin.

Alle Lebensvorgänge, also auch der Kohlenhydratstoffwechsel, sind neural und humoral gesteuert. Neurale Einflüsse stammen vom vegetativen Nervensystem mit seinen Zentren, Bahnen und Endigungen in den Organen. Die humoralen Komponenten sind wiederum in die physikalischen, elektrischen, ionalen, hormonalen, fermentativen u. ä. Einflüsse zerlegbar. Um richtig den Mechanismus der Chininwirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel betrachten zu können, werden wir uns bemühen, alle diese komplizierten Regulatoren im Zusammenhang mit dem Chinin zu besprechen. Wir werden also ordnungsgemäß eine Übersicht über alle Faktoren, die im Kohlenhydratstoffwechsel irgendeine Rolle spielen, geben, also von dem Gewebe selbst (insbesondere

der Leber und der Muskulatur) mit seinem Chemismus und seinen Fermenten, seinem Sauerstoff- und Nahrungsverbrauch beginnend, über die innersekretorischen Drüsen zum Nervensystem übergehend.

## I. DAS GEWEBE UND CHININ.

Wir gehen bei unseren Betrachtungen von der Zelle selbst aus, also von der Stätte, wo sich eigentlich die Stoffwechselprozesse abspielen, da der Gesamtstoffwechsel des Körpers das Produkt der Stoffwechselvorgänge der einzelnen Zelle darstellt.

### a) Der Chemismus der Zelle und Chinin.

Die Verschiebungen in der Wasserstoffionenkonzentration (Ph) spielen wahrscheinlich auch eine Rolle im Kohlenhydratstoffwechsel. Es wurde gezeigt, daß Säuren unter Umständen die Insulinwirkung vollkommen aufzuheben in der Lage sind und Alkalien die Blutzuckersenkung nach Insulin verstärken [21]. Einen Einfluß hat das Ph auch auf die Fermenteaktivität, was im weiteren (s. S. 58) vorgestellt wird. In den Arbeiten von Smorodinzew u. Glagolew [254] und Smorodinzew u. Sweschnikowa [256] u. a. wurde gezeigt, daß durch Chinin das Ph nach der alkalischen Seite verschoben wird. Das Verschwinden der Verminderung der Alkalireserven bei Malaria unter Chinintherapie hat Otero [208] beobachtet. Auch Tatum u. Cutting [275] hatten nach größeren Dosen die Steigerung der Alkalireservekapazität gezeigt. Manchmal wurde nach größeren oder kleineren (Paolini [210]) Chinindosen keine Änderung der Alkalireserven gefunden.

Schon vor Jahren waren für die Erklärung der chemischen Einwirkung des vegetativen Nervensystems auf das Gewebe und die Zelle der Viscera Kraus u. Zondek mit der Theorie der antagonistischen Kalium-Calcium-Wirkung hervorgetreten. Laut dieser Theorie wirkt Ca wie der Sympathicus, K wie der Vagus. Der antagonistische Einfluß dieser Ionen auf den Blz. wurde auch gezeigt: Ca verstärkt den Blutzuckeranstieg nach der Nahrungszufuhr und nach Adrenalin, K senkt ihn. Ca schwächt die Blutzuckersenkung nach Insulin ab, K verstärkt sie [21]. Zondek [297] hat den Antagonismus der Ca-Ionen und den Synergismus der K-Ionen zum Chinin gezeigt. In derselben Weise verhält sich auch Chinidin. In der Herztherapie haben Synergismus vom Kalium v. Bergmann u. v. Rosenberg, wie auch Waldorp, den Antagonismus gegen Calcium Wiechmann ge-

zeigt. Die Verfasser Akamatsu [3] und Tokumaru [277] haben gleichzeitig mit dem Antagonismus des Chinins zum Sympathicus und Adrenalin auch den Antagonismus gegen den Calciumstoffwechsel gezeigt. — Bei der gesamten Chininwirkung muß also auch dieser Synergismus von K- und Antagonismus von Ca-Ionen zum Chinin in Rechnung gesetzt werden (Schübel [239]).

### b) Die Lebensprozesse der Zelle und Chinin.

Der Angriffspunkt des Chinins darf hier sowohl in der lebenden Zelle selbst, als auch in ihren Fermenten zu suchen sein, sei es, daß die Zelle im Sinne einer vermehrten oder verringerten Tätigkeit beeinflußt wird, durch die auch die Bildung von Fermenten in Mitleidenschaft gezogen werden kann, sei es, daß die Fermente selbst gefördert oder gehemmt werden.

### α) Chinin als PROTOPLASMAGIFT.

Man spricht allgemein über die omnicelluläre Wirkung des Chinins. Bei der Anwendung kleiner therapeutischer Dosen sieht man eine Steigerung der vitalen Kräfte des Organismus, die von älteren Autoren als tonische Wirkung bezeichnet, Chinin als „Summum Tonico-Roborans" genannt wurde. Diese Wirkung ist gleichbedeutend mit der „Umstimmung" und „Protoplasmaaktivierung" (Junkmann u. Starkenstein) bzw. einer Resistenzsteigerung (Starkenstein) im Sinne einer Erhöhung der Widerstandsfähigkeit der einzelnen Zelle. Es ist somit der gesamte Organismus in seiner gesamten Vitalität umgestimmt worden.

Schon lange betrachtet man Chinin als ein omnicelluläres Protoplasmagift, d. h. Zellgift, dessen Wirkung sich an allen Zellen bemerkbar machen kann. Reichel und Spiro [222] geben solche Definition der protoplasmatischen Gifte: „Unter Protoplasmagiften verstehen wir allgemein, d. h. auf alle Art von Lebewesen und alle Teile oder Organe wirkende und ferner schwere, d. h. das Zelleben bedrohende Gifte, welche die Bedingungen des Lebens teilweise oder ganz, jedenfalls dauernd irreversibel aufheben vermögen, indem sie den Aufbau oder die Struktur des Lebendigen stören oder seine Baustoffe verändern." Zu solchen universellen protoplasmatischen Giften rechnet man auch das Chinin, das in genügender (also hoher) Konzentration auf alle Zellen vernichtend wirkt, auch auf die, in denen nur rein vegetative Prozesse stattfinden. Hand in Hand mit der Aufhebung der Bewegungsfähigkeit des Protoplasmas geht eine Einschränkung seiner chemischen Wirksamkeit (Poulson [220]).

Eine ganze Menge von Forschern [n. 125, 126] hat die Einwirkung des Chinins auf die Zelle untersucht. Die Versuche wurden an den verschiedenen Parasiten und Bakterien durchgeführt. Es hat sich gezeigt, daß Chinin in sehr niedrigen Konzentrationen stimulierend, in den großen Konzentrationen dagegen hemmend auf die Vitalität (insbes.

Wachstum) und sogar tötend einwirkt. Das Ph soll dabei auch eine Rolle spielen. — Die parasitotrope Wirkung kann man auch auf die omnizelluläre Protoplasmawirkung übertragen. Eine Reihe Forscher hatte Versuche an verschiedenen isolierten Geweben durchgeführt und wiederum die fördernde Wirkung der schwachen (niedrigen) und hemmende der stärkeren (hohen) Chininkonzentrationen gezeigt und so die organotrope Wirkung des Chinins bestätigt. Man beobachtete auch die lokale Gewebsschädigung nach der Injektion der zu hoch konzentrierten Chininlösungen. — Schmiedeberg [236] bestätigt, daß Chinin alle Organelemente des Körpers, dabei auch jene Protoplasmastätten, an denen sich bloß die Vorgänge der Ernährung und des Stoffumsatzes abspielen, vergiftet. Chinin bringt bei seiner vollen Wirkung die Organelemente zum Absterben, wobei auch die Ernährungsvorgänge, wie andere Funktionen, zuerst vorübergehend erhöht, dann vermindert und schließlich ganz vernichtet werden. Es wurde gezeigt, daß, während therapeutische Dosen keine morphologischen Änderungen in der Leber hervorrufen (Salfilippo [n. 266]), nach großen Chiningaben die verschiedenen degenerativen Veränderungen in der Leberzelle entstehen, die anfangs langsam zurückgehen, aber nach den großen und mehrmals wiederholten Gaben zu ständigen Leberdegenerationen führen (Sipperstein u. Litman [251]).

Einige Verfasser beziehen auch den Einfluß des Chinins auf den Kohlenhydratstoffwechsel zu seiner „Protoplasmawirkung". Cavazzani [51] meint, daß toxische Chinindosen die Zuckerbildung in der Leber infolge der Protoplasmaschädigung der Leberzellen hemmen. Kagawa [129, 130] sah auch, daß Chinin in gewissen (sehr hohen) Konzentrationen wegen einer irreversiblen Veränderung der Leberzellen keine zuckermobilisierende Wirkung in der Leber zeigt. Paolini [210] betrachtet die günstige Wirkung der kleinen Chinindosen im Diabetes als eine Einwirkung auf den Zellstoffwechsel. Jacchia [121] ist der Meinung, daß therapeutische Chinindosen die Tätigkeit der Leberzellen im Sinne der Dämpfung der Zuckermobilisierung hemmen. Staub und Küng [269] sehen die Ursache der Chininwirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel in einer Hemmung der Oxydationsprozesse in den Zellen.

### β) Chinin und die FERMENTE.

Die wichtigste Rolle im Leben der Zelle spielt nämlich der Kohlenhydratstoffwechsel, dessen Inhalt die Assimilation und Dissimilation der Nahrung und dazu die unentbehrliche Sauerstoffatmung bildet. Das Abspielen dieser Prozesse hängt von den Biokatalisatoren-Fermenten ab.

Es ist bekannt, daß die Fermente unter der Beeinflussung der Körperhormone stehen, aber auch unter der verschiedener Gifte, und unter ihnen kann ebenfalls das Chinin entsprechende unmittelbare Wirkung auf sie ausüben. Über die Einwirkung des Chinins auf die fermentativen Vorgänge bestehen in der Literatur zahlreiche vereinzelte Versuche. Die zusammenfassenden Darstellungen dieser Versuche finden wir in den Abhandlungen von Laquer [146], Rohde [227], Smorodinzew [252] und Johannessohn [125, 126]. Nach dem größeren Teil der Beobachtungen wird man dem Chinin eine spezifische Wirkung auf die meisten Fermente zuschreiben müssen. Allerdings ist die Empfindlichkeit der einzelnen Fermente sehr verschieden. Die Richtung der Wirkung zeigt sich für höhere Konzentrationen des Chinins stets in einer hemmenden, für kleinere aber in manchen Fällen fördernden Beeinflussung. Zu einer genaueren Analyse der Einwirkung des Chinins auf die Dynamik des Stoffwechsels und auf die Fermente insbesondere vom physikalisch-chemischen Standpunkte, ist es jedoch nicht gekommen.

Für den regelmäßigen Kohlenhydratstoffwechsel sind zwei Gruppen der Fermente verantwortlich: die Diastase und das Atmungsferment. Damit es uns möglich wäre, den Einfluß des Chinins auf beide obengenannte Enzyme kennenzulernen, werden wir uns hier etwas breiter mit der Wirkung des Chinins auf die verschiedenen verwandten Fermente von den beiden Gruppen, von Amylasen und Oxydasen beschäftigen.

**Amylasen — Diastasen.** — Die erste Gruppe der für den Kohlenhydratstoffwechsel wichtigen Fermente bildet Diastase oder Amylase, welche zu den Carbohydrasen, d. h. kohlenhydratspaltenden Fermenten, und zwar zu den Polyasen, d. h. den Fermenten der Polysacharidspaltung gehören. Diastase bewirkt den Glykogenabbau zum Traubenzucker (in der Leber) bzw. zur Milchsäure (in der Muskulatur), aber wirkt auch in den entsprechenden Verhältnissen glykogenaufbauend, — also beeinflußt in der Richtung der Spaltung wie auch der Synthese. v. Bergmann [20] spricht über die diastatischen Fermentkomplexe und versteht unter dieser Bezeichnung viele Fermente.

Es haben solche Verfasser die Versuche mit dem Chinin und den tierischen Amylasen durchgeführt: mit der Speicheldiastase — Nasse [195], Binz [22], Cavazzani [51], Smorodinzew u. Nowikow [255]; mit der Pankreasdiastase — Nasse [195], Piccinini [216], Ohlsson [206]; mit der Leberdiastase — Cavazzani [51], Pick [217], Iwanoff [120]. Wenn wir die Beeinflussung des Chinins auf die wichtigen für den Tierorgnaismus stärkespaltenden Fermente überblicken wollen, so werden wir auch hier die Abhängigkeit der Wirkung von der Konzentration sehen, zu ganz einheitlichen Schlüssen über die dazu betreffenden Konzentrationen können wir aber auf Grund der vorliegenden Versuche nicht

kommen. Die fördernde Wirkung für die Speichelamylase zeigte sich bei Smorodinzew u. Nowikow in der Konzentration des Chinins v. 0,009 bis 0,014%, bei Nasse v. 0,1%, bei Cavazzani v. 0,4%, für die Pankreasamylase bei Piccinini v. 0,002%—0,005%, bei Nasse v. 0,1%.

Wir können also sagen, daß die fördernde Wirkung des Chinins in den Grenzen der Konzentrationen von ca. 0,002—0,4% beobachtet wurde. Die höheren Konzentrationen zeigen sich gewöhnlich als hemmend und z. B. bei Piccinini für die Pankreasamylase 0,5—0,02%-ige Konzentration. — Wenige Versuche mit der Leber wurden teilweise (Iwanoff, Cavazzani) schon oben (s. S. 25) besprochen. Hier wollen wir noch die Experimente von F. Pick [217] erwähnen. Er hat gezeigt, daß 0,12% Chininlösung (Ch. mur.) die Spaltung des Leberpulver-Glykogengemisches deutlich hemmt und diese Hemmung bis zur Konzentration von 1,0% steigt. — Fast alle Versuche wurden in vitro oder auf den überlebenden Organen durchgeführt. Schmiedeberg [236], Laquer [146] und Smorodinzew [252] sind aber der Meinung, daß Chinin dieselbe Wirkung auf die Amylasen auch in vivo ausübe.

Es ist hier noch zu erwähnen, daß die Wasserstoffionenkonzentration von großer Bedeutung auf die Aktivität der Fermente sein soll. Das Ph-Optimum ist für verschiedene Fermente verschieden und für sie sehr charakteristisch. Es wurden solche Ph-Optima für die Amylasen festgestellt: für die Speichel- und Pankreas- 6,0—6,1, für die Darm- etwa 7, für die Leber- etwa 6, für die Muskelamylase etwa 7 (Lehnarzt [149]). Da Chinin, wie oben erwähnt, die Alkalität der Gewebe vergrößert, soll also logisch seine Wirkung auf die Muskelamylasen (Optimum b. neutralem Ph = 7) etwas stärker als auf die Leberamylase (Optimum b. sauerem Ph = 6) sein.

**Oxydasen.** — Außer den kohlenhydratspaltenden Enzymen interessiert uns weiter ebenso die zweite Gruppe der Fermente, die Oxydasen, d. h. die sauerstoffübertragenden Fermente, da Sauerstoff für das Leben also auch zum vollen Kohlenhydratstoffwechsel unentbehrlich ist. Ein anoxydiotischer Prozeß ist die fermentative Spaltung des Glykogens bis zur Milchsäure, oxydativer dagegen der weitere Abbau von Milchsäure bis $CO_2$ und $H_2O$ und der Rückbau von Milchsäure zum Glykogen, wie auch der Glykogenaufbau aus der Glykose. — Die Substanz, welche die Atmungsvorgänge der Zelle ermöglicht, ist in die inneren oder äußeren Oberflächen der Zellen eingelagert. Warburg hat sie als Atmungsferment (sauerstoffübertragendes Ferment der Atmung) bezeichnet. Dieses Ferment gehört zu den Oxydasen, aus der Gruppe der Desmolasen.

Laquer [146] berichtet nach den fremden und zahlreichen eigenen Versuchen, daß die Oxydase nur durch niedrigste Chinindosen geför-

dert, durch mittlere aber bereits vernichtet wird. Nach seinen Versuchen mit der Oxydase des Blutes beschleunigen die verdünntesten Lösungen des Chinins bis 0,001—0,005 % die Oxydation, die Konzentrationen über 0,01 % wirken hemmend, um bei den Konzentrationen, die über 0,1% liegen, überhaupt die Reaktion zu verhindern. Auch Johannessohn [124] hat später gesehen, daß durch sehr geringe Konzentrationen oxydierende Fermente gefördert werden können. Ähnliche Beeinflussung durch Chinin, wie oben erwähnt, können wir vermutlich auch für das Atmungsferment annehmen.

Es ist jedoch nicht erlaubt, aus den zur Störung von Zellvorgängen nötigen Konzentrationen auf die Fermentwirkungen zu schließen. Cavazzani [51] vertritt die Meinung, daß die Hemmung des Kohlenhydratstoffwechsels nach Chinin man nicht dem Einflusse auf die Fermente, sondern seiner Protoplasmawirkung an der lebenden Zelle zuschreiben soll. Pick [217] dagegen erklärt diesen Einfluß als die Fermentwirkung. Seine Meinung scheint auch Iwanoff [120] zu unterstützen, der darauf hingewiesen hat, daß es sich bei der Zuckerbildung in der Leber um die Wirkung eines diastasischen Enzyms handelt. Laquer [146] unterstreicht die letzten Befunde und spricht sich gegen Cavazzani's Deutung; er führt die Beeinflussung der s. g. Lebensvorgänge durch das Chinin auf die Fermentationsprozesse zurück.

### γ) Probe einer Versöhnung der protoplasmatischen und fermentativen Chininwirkung.

Das Wesen des Lebensprozesses, wie es Nasse [195] schon 1875 aussprach, machen die Fermentationsprozesse aus.

Nach unserer Meinung kann man die beiden obenerwähnten Richtungen der Erklärung von Chininwirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel versöhnen, wenn man das Hauptgewicht des Lebens der Zelle in der Sauerstoffversorgung sieht, was von der Aktivität des Atmungsfermentes abhängig ist. Moldovan [183] führt nämlich die abtötende Chininwirkung auf eine Hemmung der Sauerstoffatmung zurück. Dieser Standpunkt wird durch die Tatsache unterstützt, daß auf die Lebendigkeit der Zellen und die Aktivität der Oxydase ungefähr dieselben Chininkonzentrationen dieselbe Wirkung haben: fördernde in ca. 0,001 % und deutlich hemmende in über 0,01 %-igen Konzentrationen. v. Wicht [287] nimmt an, daß die Hemmung der Zuckeroxydation im Organismus durch die toxischen Chinindosen mit der Dämpfung des Atmungsfermentes zu erklären ist.

Der Einfluß des Chinins auf die diastatischen Fermente, wie wir oben gezeigt hatten, fängt in höheren Konzentrationen, als es bei den Oxydasen der Fall ist, an; er beginnt wenigstens von ca. 0,002 %-iger

Konzentration. Eine Förderung dieser Fermente wird auch noch durch solche hohen Chininkonzentrationen veranlaßt, durch die schon gewöhnlich die vitalen Vorgänge, insbesondere die Atmung der Zelle, schwer beeinträchtigt werden. Der hemmende Einfluß des Chinins auf die Amylasen wurde erst bei ca. 0,1 %-iger Konzentration beobachtet, während schon niedrigere Konzentrationen für die Zelle tödlich sind. Es folgt daraus klar, daß Chinin erst in den höheren Konzentrationen irgendeine Wirkung auf die diastatischen Fermente ausüben und dann nur noch die anaeroben Prozesse des Kohlenhydratstoffwechsels beeinflussen kann, weil die Zellatmung schon vorher gehemmt wird. Selbstverständlich kann die Beeinflussung des Chinins auf die Fermente eine direkte, zellzerstörende (protoplasmatische in engerem Sinne) Wirkung der sehr großen Chinindosen nicht in Zweifel setzen.

Es ist noch die Meinung von Meyer u. Gottlieb [180] zu erwähnen. Sie rechnen das Chinin in beschränktem Sinne neben den inneren Sekreten zu den spezifischen Katalisatoren für die Stoffwechselprozesse, die selbst gewisse chemische Reaktionen im Protoplasma beschleunigen oder verlangsamen, also stellen sie es mit den Biokatalyatoren-Fermenten auf eine Stufe.

### c) Der Gaswechsel und Chinin.

Da wir den Einfluß des Chinins auf die Zelloxydation ins Zentrum seiner Protoplasmawirkung stellen, werden wir uns hier kurz mit dem Gaswechsel unter der Chininwirkung befassen.

#### α) Die Zellatmung und Chinin.

Fast alle Forscher haben gesehen, daß Chinin in verschiedenen Dosen die Atmung und die Oxydationsprozesse in verschiedenen Zellen (auch in der Leber und im Muskel) hemmt (Arntz [11], Senta [242], Moldovan [183], Usui [282], Warburg [285], Rona u. Bloch [228], Lipschitz [158], Nitzesku u. Cosma [201], Junkmann u. Starkenstein [128], Rosenthal u. Lipschitz [231], Pennetti [213], Staub u. Küng [268], Mori [185], Kamei [132], Murakami [189], Hiramatsu [106], Shiobe u. Mizutani [244], Mizutani [182]. Diese Versuche wurden wahrscheinlich nicht mit sehr kleinen, sondern häufig mit verhältnismäßig großen Chinindosen durchgeführt.

Bei geringen Chininkonzentrationen geht der Hemmung eine Förderung der Atmung voraus (Rona u. Bloch [228]). Zondek und Matakas [298, 299, 176] haben nach den relativ hohen, kontrakturerzeugenden Chininkonzentrationen am Muskel zuerst eine Steigerung des $O_2$-Verbrauches gesehen. Diese Vermehrung des Sauerstoffverbrauches geht bei Feen [77] nach einiger Zeit (infolge einer Schädigung der Oxydationsfähigkeit der Gewebe) zurück, nämlich bei schwächerer Konzentration des Chinins rascher als bei stärkerer und bei sehr starker Konzentation sinkt sie gegen Null ab.

### β) Der Grundumsatz und Chinin.

Die Mehrzahl der Forscher hat gewöhnlich nach großen und toxischen Chinindosen eine Herabsetzung des Gesamtstoffwechsels gesehen, was sich in der Erniedrigung des Grundumsatzes, also des Sauertoffverbrauches wie auch der Kohlensäureausscheidung äußerte (bei Tieren — Straßburg [272, 273], Boeck u. Bauer [24], Arnzt [11], Henrijean [103], Chittenden u. Cummins [55], Hardikar [100], Gotowko [94], Gabbe [87], Murakami [189, 191], Ishida [118], Arakawa [6, 7], Hiramatsu [106]; beim Menschen — Liebermann [155], Buß [48], Livierato [160], Liepelt [156], Löw u. Kměma [161] (n. kl. Dosen), Paolini [210], Virchow [284], Mattioli [177].

Eine Erhöhung des Grundumsatzes wurde beobachtet: bei Tieren nach kleinen Dosen (Gotowko [94], Yosomiya [296], Chahovitch u. Vichnjisch [52], Ishida [118], beim Menschen nach kleinen (Zuntz u. v. Noorden [300], Gessler u. Laves [91] manchmal auch nach großen und toxischen Dosen (Hardikar [100], Feyerabend [78], Mattioli [177]).

Manche Verfasser haben auch keine oder fast keine Wirkung des Chinins auf den Grundumsatz gesehen (bei Tieren — Henrijean [103], Müller [188], Hardikar [100], Chahovitch u. Vichnjisch [52], Arakawa [6]; beim Menschen — Speck [258], Zuntz u. v. Noorden [300], Virchow [284]).

Die obenerwähnten Beobachtungen des Chinineinflusses auf den Gaswechsel der Zellen und des ganzen Organismus beweisen, daß die Oxydationsfähigkeit der Gewebe durch Chinin sehr leicht geschädigt wird, was offenbar für eine große Empfindlichkeit des Atmungsfermentes spricht, welcher sehr leicht durch Chinin gelähmt werden kann.

### d) Der Eiweiß- und Fettstoffwechsel und Chinin.

Für Vollständigkeit wollen wir auch kurz den Einfluß des Chinins auf den Eiweiß- und Fettstoffwechsel besprechen.

*Eiweißumsatz.* — Das Verhalten des Eiweißumsatzes ist besonders häufig untersucht worden. Wir erwähnen unten chronologisch die Ergebnisse der Forscher (die älteren Versuche zitieren wir größtenteils nach Loewi [164], Rohde [227] und Staub [267]).

Die Herabsetzung des Eiweißumsatzes (Verminderung der N-Ausscheidung) haben festgestellt: Zuntz, Kerner, Schulte, Rabuteau, v. Böck, Thau, Jansen, Bauer u. Künstle, Sassetzki, Jerusalimsky, Sokolowsky, Kramschtyk, Prior, Livierato, Kumagawa, v. Böck u. Bauer, Venediger, Irisawa, v. Noorden u. Zuntz, Stroux, Daniel, Morgenbesser, Loewi; aus den neueren Verfassern — Rosenthal u. Lipschitz [231], Smorodinzew [253], Paolini [210], Aoki [5], Ogawa [205], Hiramatsu [106], Arakawa [8].

Steigerung des Eiweißumsatzes (Vermehrung der N-Ausscheidung) fanden: Unruh, Fürbringer [86], Oppenheim, v. Noorden u.

Zuntz (n. kl. Dos.); jüngst — Gotowko [94], Morinoka [186], Hiramatsu [106] - (n. kl. Dos.).

Unkonstante Ergebnisse hatten Lipschitz [158] und Rosenthal u. Lipschitz [231], keinen Einfluß Schröder und Hardikar [98, 99] gesehen.

Nach Rohde [227] wiederholen wir, daß als wesentliche Wirkung des Chinins die Hemmung des Stickstoffwechsels betrachtet werden darf und die Steigerung der N-Ausscheidung nur eine Ausnahme zu sein scheint.

*Fettumsatz.* — Der Einfluß des Chinins auf den Fettstoffwechsel wurde am wenigsten untersucht. Aber auch hier wurde bestätigt, daß Chinin den Fettstoffwechsel dämpft und die Fetteinsparung verursacht (Paolini [210], Omura [207].

Wir werden uns hier nur mit der Angabe der Feststellungen begnügen und nicht näher in den Mechanismus der Wirkung des Chinins auf den Eiweiß- und Fettstoffwechsel eingehen.

## 2. CHININ UND DIE INNERE SEKRETION.

Die Fermente, besonders auch die für den Kohlenhydratstoffwechsel notwendigen, unterliegen direkten und indirekten Einflüssen. Direkte Einflüsse kommen durch die Blutwege von den innersekretorischen Drüsen, indirekte durch die Nervenbahnen vom vegetativen und zentralen Nervensystem. Die unmittelbare Regulation erfüllen also die inneren Sekrete, die entsprechenden Hormone, welche die Richtung der Fermentaktion fördern oder hemmend beeinflussen.

Brentano [38] nimmt an, daß Diastase (Amylase), das unentbehrliche Ferment für die reversible Reaktion Traubenzucker $\rightleftarrows$ Glykogen, durch die Hormone Insulin und Adrenalin in seiner katalisatorischen Wirkung in dieser schematisch dargestellten Weise geregelt wird:

$$\text{Traubenzucker} \quad \begin{matrix} \xrightarrow{\text{Insulin}} \\ \xleftarrow{\text{Adrenalin}} \end{matrix} \quad \text{Glykogen.}$$

Ob die obengenannten Hormone auch einen unmittelbaren Einfluß auf die Kh-stoffwechselprozesse ohne Fermentvermittlung nicht haben oder selbst als Fermente nicht wirken, kann man mit Sicherheit nicht ausschließen.

Wir wissen heute, daß Insulin ein Hormon der Assimilation ist, das sowohl die Haftung des Zuckers im Gewebe und den Glykogenaufbau fördert, wie auch die Zuckerverbrennung und Ketonkörperbeseitigung verursacht. Es fehlte auch nicht an Meinungen, die im Insulin ein Ferment sehen wollen; gegen diese Ansicht spricht aber sehr vieles [n. 276]. — Adrenalin wirkt antagonistisch zum Insulin, indem es Glykogen mobilisiert, also Dissimilation fördert. In das Wesen der Adrenalinglykogenolyse näher einzudringen, ist bisher nicht recht gelungen. Lesser nimmt an, daß durch Adrenalin eine räumliche Trennung zwischen Glykogen und Diastase aufgehoben werde [n. 279]. (Cortin spielt hier auch eine Rolle, besonders bei der Förderung des Phosphorylierungsprozesses.) — Das Inselorgan und Nebennierenmark sind gegeneinander Antagonisten und gleichzeitig auch gegenseitige Stimulatoren.

Beide erwähnten Hormone, Insulin und Adrenalin, sind nicht allein für die Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels bestimmt. Sie stehen in erster Linie unter dem Einfluß des übergeordneten Hypophysenvorderlappens. Dieser scheidet unter anderen ein diabetogenes oder kontrainsuläres Hormon, das die Insulinwirkung lähmt, und das Kohlenhydratstoffwechselhormon, das antagonistisch zum Insulin Kohlenhydratumsatz fördert. Außerdem bildet er das Fettstoffwechselhormon, welches den Ketonkörperstoffwechsel fördert, ein corticotropes Hormon, das die Nebennierenrinde reizt. und ein thyreotropes Hormon, das mittels der Schilddrüse und damit des Thyroxins den Kohlenhydratumsatz aktiviert.

Es ist sicher, daß das Inselorgan und das Nebennierenmark, wie auch der Kohlenhydratstoffwechsel unmittelbar, fördernde oder hemmende Einflüsse auch noch von anderen endokrinen Drüsen bekommen; alle verwickelten Zusammenhänge aber sind bis jetzt noch nicht bekannt [30]. — Als Stimulator des chromaphinen Drüsensystems wirkt Hypophysenhinterlappen (Tonephin nach Thaddea [n. 75]), als Synergist des Adrenalins außer dem Hypophysenvorderlappen (Kohlenhydratstoffwechselhormon) die Schilddrüse (Thyroxin). — Als Stimulatoren des Inselorgans gelten die Epithelkörperchen (Nebenschilddrüsen), als Synergist s. g. Inkretin (n. la Barre) aus der Duodenalschleimhaut; Kontrastimulatoren des Pankreas sind außer dem Hypophysenvorderlappen (kontrainsuläres Hormon) auch Hypophysenhinterlappen, als Antagonist wirkt die Schilddrüse. — Thymus, Epiphyse und Ovarien greifen wahrscheinlich auch in den Ablauf des Kohlenhydratstoffwechsels ein, die Verhältnisse liegen aber so kompliziert, daß eine exakte Auffassung noch nicht möglich ist.

Ob das Chinin irgendeinen unmittelbaren Einfluß auf die obengenannten innersekretorischen Organe bzw. ihre Hormone hat, ist noch nicht bestätigt. Trendelenburg [278] berichtet, daß der Angriffspunkt von Chinin an der Adrenalinsekretion nicht völlig aufgeklärt ist; ähnliches läßt sich auch über Insulinsekretion sagen. Aus der Wirkung des Chinins auf den Kohlenhydratstoffwechsel können wir jedoch folgern, daß es in der Tat die Insulin- und Adrenalinsekretion beeinflußt. Die kleinen Chinindosen sollen das Pankreas zur vermehrten Insulinabgabe anregen (Hughes [116]); ob diese Insulinausschüttung direkt oder mittels des parasympathischen (N. vagus) Nervensystems zustande kommt, ist bisher nicht geklärt. Daß durch die großen Chinindosen die Adrenalinausschüttung aus den Nebennieren hervorgerufen wird, was am wahrscheinlichtsen durch den Sympathicus (N. splanchnicus) geschieht, ist ohne Zweifel (Tatum u. Cutting [275], Hughes [115], Houssay u. Molinelli [114], Kuno [143], v. Wicht [287]). — Wahrscheinlicher scheint es, daß die Insulin- und Adrenalinausschüttung nicht unmittelbar durch Chinin, sondern mittels des vegetativen Nervensystems zustande kommt. Darum auch werden wir alle diesbezüglichen Probleme in dem folgenden Abschnitte breiter besprechen.

## 3. DAS NERVENSYSTEM UND CHININ.

Das Problem des Kohlenhydratstoffwechsels erschöpft sich nicht im Rahmen der humoralen Regulation und insbesondere der innersekretorischen Korrelationen. Es spielen hier noch eine große übergeordnete Rolle die neuralen Regulatoren.

### a) Die vegetative Steuerung des Kohlenhydratstoffwechsels und die innersekretorischen Drüsen.

Die Wirkung der endikrinen Drüsen auf den Kohlenhydratstoffwechsel wird durch vegetative Innervation gesteuert. Die abgesonderten Hormone beeinflussen aber den Erregungszustand des vegetativen Nervensystems und zwar in seinen beiden antagonistischen Teilen. Die Korrelationen der einzelnen innersekretorischen Drüsen mit den beiden Teilen des vegetativen Nervensystems sind zum großen Teil noch nicht erforscht. Uns interessiert besonders der Zusammenhang des vegetativen Nervensystems mit den zwei für uns wichtigsten Drüsen, nämlich mit dem Nebennierenmark und dem Pankreasinselorgan.

Es ist allgemein anerkannt die enge Korrelation der Nebennieren (wie auch der Schilddrüse) mit dem sympathischen Nervensystem, das auch als „adrenergisch" bezeichnet wird. Die Adrenalinsekretion wird also vom Sympathicus gesteuert. Außerdem wurde es von Cannon [n. 233] gefunden, daß nach der Erregung des Sympathicus in verschiedenen Organen, wo die Sympathicusendigungen sind, s. g. Sympathin entsteht, ein Stoff mit der analog physiologischen Wirkung wie Adrenalin.

Was den Mechanismus des Kohlenhydratstoffwechsels betrifft, so kommt die Glykogenolysis entweder durch direkte Wirkung des Sympathicus auf die Leber oder auf dem Umwege über die Nebennieren zustande. Für die Verzuckerung des Leberglykogens über das Nervensystem, wie auch durch das Adrenalin, muß sowohl die Intaktheit der Nebennieren als auch des Plexus hepaticus vorhanden sein [276].

Es gibt eine Reihe von Stoffen, die sekundär und zwar auf dem Wege über den Nervus splanchnicus Adrenalin aus den Nebennieren ausschütten und so Hyperglykämie bedingen. Hierher gehören das Nikotin, das Lobelin u. a., ferner die Parasympathicuserregungsgifte, die Guanidinderivate u. a., dann, wenn sie in großen Dosen verabfolgt werden. Auch Insulin in großen toxischen Dosen macht durch Adrenalinausschüttung Blutzuckeranstieg (Bertram [21]).

Was die zweite wichtige Drüse, nämlich das Pankreas, betrifft, so ist die Sache noch nicht ganz bestätigt. Schon 1908 hatten Eppinger, Falta und Rudinger vermutet, daß die Sekretion des Pan-

kreashormons durch das parasympathische Nervensystem kontrolliert wird. Der Vagus darf also als Sekretions- und Regulationsnerv für die Tätigkeit des Inselapparates angenommen werden.

Die Blutzuckersenkung nach Vagusreizung in einer Anzahl der Versuche (de Corral [67], Mc Cormick [66], Britton [45] - [Mehrsekretion v. Insulin], Hoshi [113], la Barre [18], Macleod [167]), wie auch die Wiederauffüllung der Glykogendepots der Muskeln unter dem Einfluß des Vagus (Debois [69], Hoet u. Ernould [111]) sprechen, obwohl nicht mit Sicherheit, dafür, daß Vagus sekretionsfördernde Fasern für Inselorgan enthält. Für dieselbe Annahme sprechen auch verschiedene andere Versuchsresultate (Ahlgren [1], Geiger [89, 90], van Goor [93]). — Die Versuche zeigen, daß nach der Ausschaltung der Innervation die Selbststeuerung des Inselorgans bei höheren Anforderungen versagt [n. 75]. Die Annahme aber von Zuntz und la Barre, daß die Vagusnerven dauernd fördernde Erregungen zu den Inselzellen leiten, muß nach widersprechenden Untersuchungen abgelehnt werden [279].

Vos und Lang heben hervor, daß alle parasympathicomimetischen Stoffe die Insulinwirkung erhöhen [n. 113]. Bertram [21] schreibt: „Es gibt eine Anzahl von Stoffen, die dadurch, daß sie sekundär infolge einer Reizung des linken Nervus vagus vermehrt Insulin aus der Bauchspeicheldrüse in die Blutbahn ausschütten, zur Blutzuckersenkung führen. Hierher gehören die Parasympathicuserregungsgifte (Pilokarpin, Cholin u. a.), die Guanidinderivate und vielleicht auch die s. g. Glukokinine. Diese Wirkung bleibt aus, wenn der linke Vagus durchgeschnitten oder durch Zufuhr von Atropin gelähmt wird."

Staub [266] bezeichnet Insulin als Hormon des Parasympathicus, obwohl seine vagotonisierende Wirkung noch von verschiedenen Seiten bestritten ist. Es mehren sich aber die Stimmen, die dem Insulin ein gleiches Verhältnis zum parasympathischen System zuweisen, wie dem Adrenalin zum Sympathicus (Kroetz [140]).

Nach Untersuchungen von Britton [45] und Clark [58] soll der sekretorische Reiz von den Zuckerzentren im Zwischenhirn auf parasympathischen Bahnen zum Inselorgan gehen. Die Versuche von Hess und Pollack [104] sprechen dafür, daß die erste vom Zentralnervensystem kommende Bahn im Ganglion jugulare auf eine zweite, zu den Inselzellen gelangende Bahn umgeschaltet wird.

Die peripheren vegetativen Nerven sind ihren Zentren im Gehirn untergeordnet.

Ob im Nachhirn, in der Medulla oblongata die kohlenhydratstoffwechselregulierenden sympathischen, zuckermobilisierenden (Claude Bernard'schen) und parasympathischen, die Zuckerbildung hemmenden (nach Brugsch, Dresel u. Levy) Zentren sich befinden, ist bestritten. Dagegen wurde angenommen, daß das eigentliche vegetative Zentrum im Zwischenhirn im Höhlengrau des III. Ventrikels im Hypothalamus (Hypothalamusstich n. Aschner) und speziell im Tuber cinereum (n. Hiller [105]), wahrscheinlich auch im Corpus striatum des Endhirns (Leschke [150]) sich befindet. Es ist ferner anzunehmen, daß diese durch noch höher gelegene Zentren beeinflußt werden [75].

Von diesen vegetativen Zentren wird also auch der ganze Kohlenhydratstoffwechsel reguliert.

Das Nervensystem und die Inkretorgane sind ein funktionelles Ganzes, das nicht parallel, sondern hintereinander geschaltet ist. Obwohl man nach den neueren Ansichten über das vegetative System eine extreme Trennung des sympathischen und parasympathischen Leitungssystems nicht durchführen dürfe, haben wir es hier aus den praktischen Gründen gemacht [276]. Es ist anerkannt, daß Sympathicus die dissimilatorischen und Vagus die assimilatorischen Prozesse reguliert [233]. Wir haben ja angenommen, die Steuerung des Kohlenhydrathaushaltes vom sympathischen Apparat über den Weg der Nebennieren im Sinne einer Diastase und vom parasympathischen Apparat über den Weg des Pankreas im Sinne eines Glykogenaufbaues [276]. Die endokrinen Funktionen der Nebennieren wie auch des Pankreas stehen zweifellos unter den Impulsen des vegetativen Systems, die auf den oben beschriebenen Bahnen sich fortpflanzen.

Da wir in den Mittelpunkt unserer Erwägungen besonders den Blutzucker stellen, wird es gut sein, an dieser Stelle noch Falta's [75] Gegenregulationstheorie zu erwähnen: „Jede Erhöhung des Blutzuckers führt automatisch zu einer Mehrproduktion von Insulin, jede Herabsetzung des Blutzuckers zu einer Mehrproduktion von Adrenalin. Diese Regulation geht über die im Hirnstamm gelegenen Zentren, indem die Erhöhung des Blutzuckers zu einer Reizung eines danebst gelegenen parasympathischen, die Herabsetzung des Blutzuckers zu einer Reizung danebst gelegenen sympathischen Zentrums führt."

### b) Die vegetativen Gifte.

Grundsätzlich unterscheiden wir zwei große Gruppen der „vegetativen" Gifte, nämlich solche, die besonders an das sympathische, und solche, die an das parasympathische Nervensystem erregend bzw. lähmend eingreifen. Sollen diese Gifte auf den Nervenapparat selbst wirken, dann sind sie „neurotrop", also sympatho- bzw. parasympatho-(vago)trop, oder sollen sie die Erfolgsorgane (gewöhnlich die Muskel = „myotrop") in Erregung bringen — also die nervöse Beeinflussung nachahmen, — dann tragen sie den Namen „sympatho- bzw. parasympatho-(vago)mimetisch". Die „neurotropen" Gifte greifen in der Regel die Nervenendigungen an, sind also auf die Peripherie wirksam. Es gibt aber auch Gifte, die in den Umschaltungsstellen (Ganglien) ihren Angriffspunkt haben.

In der Mehrzahl der Fälle ist der Angriff der vegetativen Gifte am vegetativen System nicht ausschließlich auf den einen oder den anderen Teil gerichtet. In der Wirklichkeit soll man kein Gift als rein „sympathotrop" bzw. „vagotrop" bezeichnen. Die angenommenen Angriffspunkte der vegetativen Gifte gelten nur für die Mittellage der Erregbarkeit, welche durch das Gleichgewicht zwischen den beiden antagonistischen Innervationen entsteht. Unter veränderten Verhältnissen werden auch

die Nervenapparate des anderen Systems für die Gifte zugänglich, für die sie es in der Norm nicht sind. Da nun die Erregbarkeit des Nervenapparates u. a. in hohem Grade von dem normalen Ionengewicht abhängt, so gilt die typische Wirkung der autonomen Endgifte für das normale Verhältnis von H- und OH-Ionen sowie für die normale Mischung von Natrium-, Kali- und Kalk-Ionen.

Schep [274] schreibt: „Die Forschungen der letzten Jahre weisen immer ausdrücklicher auf die Tatsache hin, daß die Gifte des vegetativen Nervensystems keine scharf trennbare Wirkung im Sinne einer Reizung oder Lähmung aufweisen, sondern in den meisten Fällen beide vorhanden sein können. Eben deswegen kann auf Grund der pharmakologischen Wirkung eine scharfe Trennung in einen sympathischen und parasympathischen Anteil im Sinne Langley's nicht durchgeführt werden. Eine „inverse" Wirkung dieser Pharmaka kann besonders durch die Anwendung verschiedener Dosen nachgewiesen werden. Die Größe der Dosis hat nämlich einen Einfluß nicht nur auf den Grad und Dauern der Wirkung, es gehen mit ihr vielmehr auch qualitative Veränderungen der Wirkung Hand in Hand."

### c) Chinin und die vegetative Innervation der verschiedenen Organe.

Was das Chinin betrifft, so ist seine Wirkung auf das vegetative Nervensystem schon seit langer Zeit angenommen. Damit wir zu den entsprechenden Schlüssen kommen können, werden wir unten die Verfasser erwähnen, welche diese Wirkung auf die verschiedenen vegetativen Organe zu beweisen versuchten. Obwohl viele Forscher häufig nur „myotrope" Wirkung des Chinins auf verschiedene Organe annehmen und die „neurotrope" ablehnen, kann das kein Beweis gegen entsprechende neuro-vegetative Chininbeeinflussung sein (s. S. 66).

Die meisten Untersuchungen über die *Herzwirkung* des Chinins haben besonders seine vaguslähmende Wirkung gezeigt. Die kleinen Dosen sollen die Lähmung des Vaguszentrums verursachen (Clerc u. Pezzi [60, 61, 62, 215], Clerc u. Deschamps [59], Clerc, Pezzi u. Perrochaud [65], Singer u. Winterberg [250], Bardier u. Silimunkes [17], Nelson [197, 198]), keinen Einfluß auf die Vagusperipherie ausübend (Schtschepotjew [n. 267]), und die größeren Dosen die Lähmung der Vagusendigungen hervorrufen (Chirone [n. 267], Jerusalimsky [123], Clerc u. Pezzi [62], Clerc, Pezzi u. Perrochaud [65], Lewis, Drury u. Iliescu [151, 152], Haberland [96], Scherf [235], Hochrein [108], Hochrein u. Weizmann [109]). Vereinzelte Stimmen sprechen sich auch für die (insbesondere zentrale) Vagusreizung aus (Bush [47], Meldolesi [179]). Primäre Verlangsamung der Pulsfrequenz mit nachfolgender Beschleunigung [n. 267]: Jerusalimsky, Mosso u. Faggioli, Sée u. Bochefontaine) spricht für die primäre Vagusreizung durch Chinin. — Die

Verfasser erwähnen weiter die Wirkung des Chinins auf den peripheren Sympathicus (Nn. accelerantes): in kleineren Gaben die erregende (Clerc u. Pezzi [63], Clerc, Pezzi u. Perrochaud [65], Singer u. Winterberg [250], Meldolesi [179], vrgl. auch Vasilenko [283] und die lähmende in den größeren Dosen (Clerc u. Pezzi [61, 62, 215]). — Viele Verfasser unterstreichen den Antagonismus zum Adrenalin (Langecker [145], Clerc u. Pezzi [60, 61, 62, 215], Clerc u. Deschamps [59], Bardier u. Silimunkes [17], Nelson [197, 198]), auch zum Digitalis (Starkenstein [265 u. a.], Scherf [235]) und zum Atropin (Pantelejeff [209], Luchsinger [165], Sokoloff [257], Asher u. Scheinfinkel [12, 13]).

Die Versuche über die *Gefäßbeeinflussung* durch Chinin zeigen fast ausschließlich die Einwirkung auf den Sympathicus. Die vasokonstriktorische Chininwirkung (Pantelejeff [209], Clerc u. Pezzi [61, 62, 215]) spricht für die Erregung der Sympathicusendigungen; Junkmann u. Starkenstein [128] haben die zentrale Vasokontriktion anerkannt. Die Mehrzahl der Verfasser berichtet über die Lähmung der Peripherie der sympathisch-motorischen, fördernden Nerven (Stake [260, 265], Junkmann u. Starkenstein [128], Langecker [145], Nelson [197, 199], Raymond-Hamet [221], Stavraky [270]). — Die meisten Verfasser haben den Antagonismus des Chinins zum Adrenalin in der Gefäßwirkung gesehen (Clerc u. Pezzi [62, 63], Pezzi [214], Stake [260, 263], Langecker [145], Nakano [194], Nelson [197, 199], Raymond-Hamet [221], Pinkhoff [219], Akamatsu [2, 3], Stavraky [271], obwohl vereinzelte Versuche den Synergismus zeigen (Clerc u. Pezzi [61, 62, 213], Fujimori [82]).

Der Einfluß des Chinins auf den *Magendarmkanal* wird fast immer der Wirkung auf die glatte Muskulatur zugeschrieben. Man kann aber auch diese Wirkung mit der Vagusbeeinflussung teilweise erklären. Für die Vaguserregung durch die kleinen Chinindosen spricht die gesteigerte Darmperistaltik beim Menschen (Schulz [141], Harnik [101], Flossbach [79]) und für die nachfolgende Vaguslähmung spätere Herabsetzung der Darmtätigkeit (Schulz [240]). Die Förderung durch Chinin der Kontraktionen von isoliertem Darm (Ladisch [144], Shimoi [243], Singer [248, 249], Katzensteiner [154]), wie auch Synergismus mit Pilokarpin (Storm van Leeuwen u. Beutner [271]) und mit Cholin Katzensteiner [154]), kann man auch als Vaguserregung und die Hemmung der Motilität des Darmes gewöhnlich nach hohen Konzentrationen (Biberfeld [n. 267], Dixon u. De [n. 267], Shiratori [245], Shimoi [243], Fujita [85], Katzensteiner [134]) als Vaguslähmung betrachten; Katzensteiner [134] aber sieht den Angriffspunkt des Chinins in den Sympathicusendigungen.

Aus der Einwirkung des Chinins auf den *Genitalapparat* wurden besonders die Versuche mit dem Uterus gemacht. In dieser Hinsicht sehen die Autoren die sympathomimetische Wirkung. Kleine Dosen des Chinins bringen die Förderung der Uteruskonstraktion hervor, können also als sympathicuserregend betrachtet werden (Stake [262], Murakami [190], Schübel [239], Morimoto [187] — zentrale Erregung); nach Christoni [57] beeinflussen kleine Dosen den Sympathicus nicht. Größere Dosen hemmen die Uteruskontraktionen, sind also als lähmende der fördernden-motorischen Sympathicusfasern anzusehen (Stake [260, 261, 262], Nelson [199], Fujita [84], Yamauchi [293], Murakami [190], Schübel [239], Murakami u. Kinoshita [192]). — Antagonismus

zum Adrenalin bzw. Inversion der Adrenalinwirkung wurde hier auch gezeigt (Stake [260, 261, 262], Nelson [199], Fujita [84], Murakami [190], Schübel [239], Langecker [n. 266]).

Der Einfluß des Chinins auf das *Auge* spricht für die Wirkung auf den Parasympathicus. Boryschew [28] beobachtete nach ziemlich großen Chinindosen (2,4—3,6 g) nach einer vorübergehenden Miosis (Parasympathicuserregung) eine Mydriasis (Parasympathicuslähmung); Miosis nach Chinin erwähnt auch Santos-Fernandes [n. 267]. Die Verfasser Goldmann [92], Willimott [288], Beer [19] und Wilm [289] haben bei den Vergiftungen mit 8,45—19 g Chinin beim Menschen Mydriasis (wahrscheinlich infolge einer Lähmung des Parasympathicus) gesehen; Chininmydriasis hat außerdem eine ganze Reihe von Verfassern beobachtet [s. 267].

Der Einfluß des Chinins in großen Dosen auf die *Speichelsekretion* zeigt eine Lähmung, zuerst der parasympathischen (Chorda tympani) und dann auch der sympathischen Fasern (Heidenhein [102], Stavraky [269, 270]).

Roy [232] versuchte die Malariawirkung als Paralyse des Sympathicus und das Chinin als Tonicum des Sympathicus darzustellen. — Nelson [200] spricht sich gegen die hemmende Wirkung des Chinins auf die erregenden Sympathicusfasern aus, Akamatsu [3] behauptet dasselbe.

### d) Chinin und das Zentralnervensystem.

Im allgemeinen ist es bekannt, daß Chinin in kleinen Dosen die Reizbarkeit des zentralen Nervensystems erhöht und erst in den mittleren, größeren Gaben dieses lähmt. Da wir wissen, daß die vegetativen Zentren im Gehirn, nämlich im Diencephalon liegen, können wir die Wirkung des Chinins auf das zentrale Nervensystem auch auf die vegetativen Zentren übertragen.

Bei dieser Gelegenheit wollen wir uns noch ganz flüchtig mit der Wirkungsweise des Chinins beim **Hyperthyreoidismus** beschäftigen, weil gerade bei diesen Zuständen besonders die zentralen neurovegetativen Störungen zum Ausdruck kommen.

Wir finden eine Anzahl von Verfassern, welche über eine günstige Wirkung der reinen Chinintherapie beim Hyperthyreoidismus durch kleine Chinindosen (ca. 0.3—3,0 g pdie) berichten (aus den älteren Autoren [n. 267]: Schott, Kahler, Murray, Jackson, Bernhard; aus den neueren: Bardet [16], Gautier [88], Rosenow [230], Kleinschmidt [137]), wie auch eine relative Unempfindlichkeit gegen Chinin bei den Hyperthyreotikern finden (Gautier [88], Marañon [171], Bram [29]). Andere Verfasser empfehlen sehr kleine Chinindosen in Zusammensetzung mit anderen Medikamenten, wie Eisen und Arsen (Pineles [218], Donath [70]). Gegen die leichten Thyreotoxicosen verwendet man sehr kleine Chinindosen zusammen mit den sedativen Mitteln, wie Luminal (Donath [70], Högler [110], unsere v. Bergmann'sche Klinik) Valeriana (Curschmann [68]) usw.

Keine günstige Wirkung des Chinins bei Morbus Basedowii hatten Bromberg und Gray [46] gesehen.

Wir haben die Beobachtungen an uns selbst durchgeführt. Gegen die leichten hyperthyreotischen Symptomen des zentralen und vagosympathischen Ursprungs haben wir 0,25 g Chinin hydrochlor. peroral 2—3mal täglich, 11 Tage hindurch, insgesamt 6 g Chinin genommen. In den ersten 2 Tagen konnten wir vielleicht eine Besserung spüren, später aber und nach der Beendigung der Medikation kam es zu einer Steigerung der Erscheinungen. Die Dämpfung der Symptome hatten wir sehr leicht mit dem Bellergal erreicht. — Wir sprechen uns also gegen die sedative Wirkung der therapeutischen Chinindosen aus. Kleine Dosen können bloß tonisierend auf das Nervensystem einwirken, wenn es doch bei der Mischung mit anderen Sedativa zur Dämpfung des Nervensystems kommt, so kann man annehmen, daß dann sich die Wirkung dieser zugemischten Sedativa äußert. Erst größere Gaben können einen sedativen Einfluß haben.

Mit der Wirkung des Chinins auf die Schilddrüse, den Sauerstoffwechsel, die Herztätigkeit usw. in der Hyperthyreose wollen wir uns hier nicht befassen.

### e) Die Beeinflussung des Kohlenhydratstoffwechsels durch Chinin über das vegetative Nervensystem.

Wenn wir die Blutzuckerwirkung der verschiedenen vegetativen Gifte überblicken, so kommen wir zum Schlusse, daß es sogar unmöglich erscheint, zwischen parasympathischen und sympathischen Giften einen Unterschied zu machen. Pharmaka der beiden Gruppen (parasympathomimetische wie Pilokarpin und Atropin und sympathomimetische wie Adrenalin) wirken in dem gleichen Sinne, namentlich so, daß kleine Dosen eine Hypoglykämie und große eine Hyperglykämie hervorbringen ... Diese Wirkungen lassen sich nicht als „normale" und „inverse" Wirkungen trennen. Beide sind normal nur qualitativ von der Größe der Dose abhängig (Szép [274]).

Den Einfluß des Chinins auf den Kohlenhydratstoffwechsel haben viele Verfasser auch mit der Wirkung auf das autonome Nervensystem zu erklären versucht, nämlich nur den sympathischen Teil in Betracht nehmend. Die großen und toxischen Chinindosen sollen durch die Erregung des sympathischen Zuckerzentrums im Gehirn vermittels der Nervi splanchnici zu einer starken Adrenalinausschüttlung aus den Nebennieren und infolgedessen zur Hyperglykämie führen (Tatum u. Cutting [275], Hughes [115], Kuno [143], v. Wicht [287]). Die Hypoglykämie nach kleinen Chinindosen wird mit der Lähmung der sympathischen Endigungen und dadurch mit der Adrenalinhemmung (Imahasi [117], Jacchia [121]) geklärt. Yokoyama [295] fand nach gewissen (wahrscheinlich sehr hohen) Chininkonzentrationen die

Lähmung der Splanchnicusendigungen in der Leber. Die Hemmung der Adrenalinglykosurie nach großen Chinindosen wurde durch die Lähmung der sympathischen Endapparate erklärt (Starkenstein [264]).

Aus früher zitierten zahlreichen Arbeiten haben wir gesehen, daß Chinin schon allgemein als ein vegetatives Gift gilt. Die meisten Verfasser sehen in ihm ein sympathomimetisches Gift (Wirkung auf die Gefäße, Uterus, Kohlenhydratstoffwechsel), andere auch ein parasympathomimetisches (Herzwirkung). Man hat zentrale und periphere, die fördernde und überwiegend hemmende Wirkung beschrieben. Größtenteils gilt es aber als sympathicuslähmendes Pharmakon, das ähnlich wie Ergotoxin die sympathischen Endigungen lähmt und zum Adrenalin im Antagonismus steht. In den letzten 2 Jahrzehnten finden wir allerdings häufig die Auffassung vertreten, daß das Chinin keine Wirkung auf den Sympathicus, sondern nur auf die Endigungen und den zentralen Ursprung des Parasympathicus haben soll [239].

Wenn wir die Wirkung des Chinins auf die verschiedenen Organe überblicken, so kommen wir zum Schluß, daß das Chinin wirklich ein vegetatives Gift mit dem amphotropen Charakter ist. Über die Richtung der Reaktion (Synergismus oder Antagonismus) des vegetativen Nervensystems können physikalische, elektrische und ionale Verschiebungen des Gewebsmilieus entscheiden. Der obenerwähnte (s. S. 54) Synergismus des Chinins mit dem Kalium und Antagonismus zum Calcium (Zondek [297]) spricht für den primären parasympathotropen (!) Angriffspunkt. Die Wirkungsweise des Chinins hängt einerseits von der individuellen Empfindlichkeit des ganzen Organismus und seiner einzelnen Organe, von der Höhe der Dosis bzw. der Konzentration anderseits ab. Kleinere Gaben wirken im Grund erregend auf die Nerven, größere lähmend.

Wir nehmen an, daß Chinin grundsätzlich in kleinen Gaben den Parasympathicus erregt, in etwas größeren den Sympathicus reizt, in sehr großen und toxischen zuerst den Parasympathicus und dann auch den Sympathicus lähmt; an die Reihe kommen zuerst die Nervenzentren und dann die Peripherie - Nervenendigungen. Diese Wirkung wollen wir hier nun mit der Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel beweisen.

Zuerst werden wir die **parasympathomimetische** Wirkung besprechen. Als Grundlage unserer Betrachtungen nehmen wir an, daß Insulin das Hormon des Parasympathicus ist (S. 65). Unten werden wir die Beweise, die für die vaguserregende Wirkung sprechen, herbeiführen.

Fast alle neuere Versuche haben gezeigt, daß Chinin in kleinen Dosen den Kohlenhydratstoffwechsel erniedrigt, dissimilatorische Prozesse dämpfend und assimilatorische fördernd, was sich besonders in der Erniedrigung des Blutzuckers bei den normalen Menschen und

Tieren (Hughes [115, 116], Löw u. Pfeiler [162], Löw u. Krčma [161], de Carvalho [50], Paolini [210], Imahasi [117], Kuno [143], Fujino [83], Jacchia [121, 122], de Bonis [25, 26], Otero [208], unsere Versuche [s. III. Teil dieser Arbeit]), wie auch in der Förderung der Glykogenbildung in der Leber (Murao [193]) äußerte. Wir erklären uns das so, daß Chinin das Vaguszentrum erregt, dann durch die Vagusfasern das Pankreas reizt und es zur Insulinausschüttlung veranlaßt. Hughes [116] ist auch der Meinung, daß es durch therapeutische Chinindosen zur Reizung der Langerhansschen Inseln vermöge des Parasympathicus kommt. — Bei den zuckerkranken Menschen verursachen therapeutische Chinindosen gewöhnlich auch die Blutzuckererniedrigung (Hughes [115], Löw u. Pfeiler [162], Smorodinzew [254], de Carvalho [50], Paolini [210], Jacchia [121, 122], de Bonis [25, 26], unsere Versuche (11 u. 12)). Dies kann auf dieselbe Weise wie oben erklärt werden: Chinin fördert durch den Vagus die vernachlässigte Insulinsekretion aus dem Pankreas. — Jacchia [121] beobachtete, daß, je höher der Ausgangswert des Blutzuckers gewesen ist, also je mehr Pankreas geschädigt war, um so später und schwächer die Blutzuckersenkung zum Ausdruck kommt; de Bonis [26] sah dagegen etwas umgekehrtes. Unsere Versuche stimmen mit denen Jacchia's, was auch für unsere Auffassung der ganzen Frage spricht.

Die Erklärung der Blutzuckererniedrigung nach kleinen Chinindosen bei partiell pankreasdiabetischen Hunden (Paolini [210] ist mit der im Diabetes identisch, nur dieselbe Wirkung des Chinins beim Tier auch nach der totalen Pankreasextirpation (Imahasi [117]) braucht noch einer anderen Erklärung.

Kleine Chinindosen verstärken die hypoglykämisierende Insulinwirkung (Imahasi [117], Arakawa [10]). Dies kann auch durch die verstärkte Insulinausschüttlung aus der Bauchspeicheldrüse geschehen.

Die Hyperglykämien, durch den mechanischen bzw. chemischen zentralen Sympathicusreiz mit der nachfolgenden Adrenalinausschüttlung hervorgerufen, wurden auch mit kleinen Chinindosen beseitigt und können auch durch Insulinausschüttlung erklärt werden, — also: die durch mechanischen Reiz — Zuckerstichhyperglykämie (Paolini [210], Imahasi [117]) und die durch chemischen Reiz — durch vegetative, in dieser Hinsicht unspezifisch wirkende Pharmaka wie Yohimbin (Arakawa [9]) und Pilokarpin (de Bonis [25, 26], Arakawa [10]), wie auch durch Gangliengift Nikotin (Arakawa [9] und durch zentralwirkende Gifte wie Diuretin (Imahasi [117], Arakawa [10]). Auch die periphere Adrenalinhyperglykämie wird gewöhnlich durch kleine Chinindosen kompensiert (Imahasi [117], Fujino

[83], de Bonis [25, 26], Arakawa [9]). Hier zeigt sich klar, daß gegen Adrenalin auf irgendeine Weise (wahrscheinlich durch Vagus) Insulin mobilisiert werden muß. Die alimentäre, infolge der Zuckerbelastung entstandene Hyperglykämie wurde durch kleine Chinindosen bekämpft (Hughes [115], Paolini [210], Imahasi [117], de Bonis [25, 26], Arakawa [10]). Die beschleunigte Zuckerverwertung vermag durch vermehrte Insulinausschüttlung zustande zu kommen.

Jetzt kommen wir zur Besprechung der Beeinflussung vom Chinin des Kohlenhydratstoffwechsels durch das **sympathische** Nervensystem. Es ist bekannt, daß der Sympathicus durch die Adrenalinausschüttlung glykogenmobilisierend wirkt und den Kohlenhydratstoffwechsel erhöht.

Das Chinin soll in großen Dosen sympathicuserregend wirken, weil es dann am häufigsten die Hyperglykämie hervorruft (Silberstein [247], Barbour u. Herrmann [15], Tatum u. Cutting [275], Hughes [115], Shpiner [147], Eda [72], Smorodinzew [253], Imahasi [117], Kuno [143], Fujino [83], Kakumoto [131], Küng [142], v. Wicht [287]).

Nach der doppelseitigen Splanchnektomie (Kuno [143], Tatum u. Cutting [275]) und Nebennierenektomie (Kuno [143]), wie auch nach einseitiger Splanchnicotomie und anderseitiger Nebennierenexstirpation (Tatum u. Cutting [275]), konnte man keine Hyperglykämie mit großen Chinindosen erreichen, vielmehr wurde eine Hypoglykämie beobachtet. — Diese Beobachtungen sprechen dafür, daß große Chinindosen wirklich zentral sympathicusreizend wirken (nach Kuno [143] rufen sie eine Erregung des Zuckerzentrums hervor). Die Umkehr der Wirkung der großen Chinindosen nach der Splanchnicotomie oder Nebennierenexstirpation spricht für die vagotonisierende Wirkung des Chinins, welche auch nach diesen Dosen besteht, aber gewöhnlich durch Adrenalin unterdrückt wird und erst nach der Ausschaltung der Adrenalinwirkung die Insulinausschüttlung zum Ausdruck kommen kann.

Die sympathicusreizende Wirkung der großen Chinindosen beweist noch die Tatsache, daß die sympathicuslähmenden Gifte wie Ergotoxin (Hughes [115]) und Ergotamin (Eda [72]) die Glykogenolyse nach den großen Chinindosen hemmen. Große Chinindosen unterdrücken die hypoglykämisierende Insulinwirkung (Magenta u. Biasotti [168]), und höhere Chininkonzentrationen fördern die durch Adrenalin bedingte Glykogenmobilisierung in der Leber (Kawaga [129, 130]). Beide Wirkungen entstehen wahrscheinlich durch sympathische Adrenalinausschüttlung aus den Nebennieren.

Es sind auch Versuche gemacht worden, welche beweisen, daß Chinin in entsprechenden (vermutlich sehr hohen) Konzentrationen

(Yokoyama [295]) und großen Gaben (Starkenstein [264]) die sympathischen Nervenendigungen lähmt. — Daß die kleinen Chinindosen die Peripherie des Sympathicus lähmen, wie es Imahasi [117] und Jacchia [121] wollen, können wir nicht glauben, weil dann die erregende Wirkung der größeren Chinindosen unmöglich wäre.

## 4. ANDERE ERKLÄRUNGEN
### des Chinineinflusses auf den Kohlenhydratstoffwechsel.

Die älteren Verfasser verbinden die Regulation des ganzen Stoffwechsels und dabei auch des Blutzuckerspiegels mit der Wärmeregulation (Loewi [163]). Es wird aber gezeigt, daß die Stoffwechselprozesse unabhängig von der Temperatur verlaufen können (z. B. [81, 107]).

Bloß aus historischen Gründen wollen wir hier Silberstein's [246] Vermutungen über die Chininwirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel erwähnen, da dieser Forscher die modernen Untersuchungen über die Einwirkung des Chinins auf den Kohlenhydratumsatz begonnen hat. Er verbindet nämlich die Steigerung des Kohlenhydratstoffwechsels durch große Chinindosen mit dem gesamten Stoffwechsel und mit dem Wärmehaushalt und gibt drei Erklärungsmöglichkeiten:

„1. Das Chinin hemmt direkt die Glykolyse. Die vermehrte Ausschwemmung des Blutzuckers erfolgt, um das durch die mangelhafte Ausnutzung des Zuckers bedingte Defizit im Wärmehaushalte zu decken.

2. Das Chinin setzt die gesamte Wärmeproduktion herab. Um die Temperatur konstant zu erhalten, mobilisiert der Organismus seinen Kohlenhydratvorrat.

3. Das Chinin wirkt auf Gesamtstoffwechsel in der Weise ein, daß Stoffwechselprodukte, die normalerweise weiter abgebaut werden oder gar nicht auftreten, in die Zirkulation gelangen. Diese Stoffwechselprodukte können eine Ausschwemmung der gespeicherten Kohlenhydrate ins Blut bewirken."

Barbour und Herrmann [14, 15] erklären nach ihren Versuchen die Antipyrese nach Chinin mit vermehrter Wärmeabgabe, welche unter anderem durch die Zunahme der Glykose im Blute begünstigt wird. Diese Ansicht können wir ablehnen, weil Hyperglykämie normalerweise nicht nach therapeutischen, sondern erst nach großen Chinindosen hervortritt.

## C. UNSERE ANSICHT
### über den Mechanismus der Chininwirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel.

Nach der Besprechung aller Möglichkeiten der Chininwirkung wollen wir zusammenfassend unsere eigene Meinung darüber zum Ausdruck bringen.

Auf Grund der großen Zahl der Versuche können wir im allgemeinen behaupten, daß Chinin in der Weise auf den Kohlenhydratstoffwechsel wirkt:

a) in minimalen Dosen ist es ohne Wirkung,
b) in kleinen, therapeutischen Dosen fördert es die anabolischen und hemmt die katabolischen Vorgänge (manchmal mit fördernder Vor- und Nachperiode),
c) in großen Dosen erniedrigt es die anabolischen und fördert die katabolischen Prozesse,
d) in sehr großen toxischen Dosen lähmt es alle Kohlenhydratstoffwechselvorgänge, sowohl anabolische wie auch katabolische. —

(Der Mechanismus dieser Chininwirkung ist in dem beiliegenden Schema (s. S. 77) dargestellt.)

**Sehr kleine** Chininmengen — d. h. die Gaben unter ca. 0,005 g/kg, für den Organismus, oder die Konzentration unter ca. 0,0001 %, für das Gewebe — sind gewöhnlich ohne jeden Einfluß auf den Kohlenhydratstoffwechsel.

**Kleine,** wirksame Chininmengen sind die therapeutischen Dosen von ca. 0,005—0,05 g/kg, für den Organismus, und die Konzentrationen von ca. 0,0001—0,001 %, für das Gewebe. Es ist bewiesen, daß die therapeutische Chininwirkung erst dann zum Ausdruck kommt, wenn die Konzentration des Chinins im Blute mehr als 0,0003 % erreicht hat. Nach den therapeutischen Dosen kann diese Konzentration, wie jüngst Christen [56] gezeigt hat, viel höher sein und bis ca. 0,003 % (nach iv. Injektion) reichen. Ob beim Speichern in den verschiedenen Organen das Chinin die größere Konzentration, als es im Blute gehabt hatte, erreichen kann, ist zweifelhaft. In den oben angegebenen Mengen verursacht das Chinin die Förderung der Assimilation.

Wir behaupten, daß das Chinin in solchen Mengen primär den Parasympathicus (besonders zentral), ev. auch unmittelbar das Inselorgan (?) erregt und das Atmungsferment der Zellen fördert; in normalen Fällen werden Sympathicus und die diastatischen Fermente noch nicht beeinflußt. Alle diese Wirkungen vervollständigen sich und geben zum Schluß ein Übergewicht den aeroben, anabolischen Prozessen über die anaeroben, katabolischen.

Den Weg dieser Wirkung wollen wir jetzt schildern. Die Erregung des Vaguszentrums im Gehirn geht über den Vagus zu den Nervenendigungen im Pankreas und verursacht die Insulinausschüttlung. Wir können nicht ausschließen, ob Chinin auch unmittelbar die Inselzellen zur Sekretion reizt. Insulin stimuliert die diastatischen Fermente des Muskels und der Leber usw. im Sinne der Zuckerverwertung und des Glykogenaufbaues, hemmt die Adrenalinglykogenolyse und verhindert den Glykogenzerfall. Hier schließt sich auch das aktivierte Atmungsferment, dank dem die Zellen die notwendigen Mengen vom Sauerstoff für den Glykogenaufbau aus der Glykose und der Milchsäure einerseits, wie auch für die Milchsäureverbrennung zum $CO_2$ und $H_2O$ anderseits bekommen, an.

Als Folgen dieser Wirkungen sind entsprechende Veränderungen zu beobachten: in dem Gewebe — Vermehrung des Glykogens (Glykogensynthese) in der Leber (Murao [193]) und im Muskel; im Blut — Verminderung der Glykämie (s. S. 72), der Ketonämie (Löw u. Pfeiler [162], Smorodinzew [253], Aoki [5], unsere Versuche (s. S. 50) und der Laktazidämie (Bornstein u. Roese [27], unsere Versuche (s. S. 50)); im Harn — Verminderung der Glykosurie (s. S. 82), der Ketonurie (Löw u. Pfeiler [162]), der Laktazidurie, der Kreatinurie (Kerner [136], Rohde [227], Aoki [3]) und der Phosphaturie (Kerner [136], Irisawa [n. 164], Rohde [227], Hughes u. Shrivastava [116]).

Wir haben oben die Wirkung der therapeutischen Chininmengen in erster Reihe mittels Insulin erklärt. Da auch die Beobachtungen der kohlenhydratstoffwechselerniedrigenden Chininwirkung bei den Pankreaslosen (Imahasi [117]) gemacht wurden, können wir das teilweise mit der Aktivierung des Atmungsfermentes, das die Beschleunigung der aeroben Prozesse verursacht, erklären. — Für den Pankreasweg der Chininwirkung sprechen fremde (Jacchia [121]), wie auch unsere Beobachtungen, da bei den Diabetikern schwerer die Blutzuckererniedrigung zu erreichen ist als bei den Normalen.

Die Beobachtungen der vorübergehenden Blutzuckererhöhungen haben wir besonders bei den Individuen mit erhöhtem Sympathicustonus bes. beim Hyperthyreoidismus (unsere Versuche 8, 9, 10) gesehen. Wir nehmen an, daß bei der Sympathicusüberempfindlichkeit der Sympathicus schon durch kleine Chininmengen zur Reizung gebracht werden kann.

Die Schwankungen (unsere Versuche 3, 7, 11) besonders des Blutzuckerspiegels nach dem Chinin können wir teilweise mit der Speicherung des Chinins in den Blutkörperchen und der schubweisen Befreiung aus diesen erklären, wahrscheinlicher aber sind sie der Ausdruck des

## Schema des Mechanismus der Chininwirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel

| Chininmenge: Dosis in g/kg — ca.: Konzentration in % — ca.: | | | s. klein < 0,005 < 0,0001 | klein 0,005—0,05 0,0001—0,001 | groß 0,05—0,5 0,001-0,01 | s.groß > 0,5 > 0,01 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Nervensystem | Zentrall—n.-s. | | 0 | + | (+→—) | — |
| | Veget. N. s. Symp. | S. Zentren (Zuckerzentren | 0 | 0 | + | — |
| | | S. (Splanchnicus)-Endigungen) | 0 | 0 | + | — |
| | Veget. N. s. Paras. | Vagus-Zentren | 0 | + | (+) | — |
| | | Vagus-Endigungen | 0 | + | (+) | — |
| Innere Sektion | Hypophysis ant. | Thyreotropres Hormon | 0 | 0 | +? | — |
| | | Kohlenhydratstoffwechselhor. | 0 | 0 | +? | — |
| | | Kontrainsuläres Hormon | 0 | 0 | +? | — |
| | Glandula thyreoidea | | 0 | 0 | + | — |
| | Thyroxin | | 0 | 0 | + | — |
| | Glandula suprarenalis | | 0 | 0 | + | — |
| | Adrenalin | | 0 | (—) | + | — |
| | Pankreas | | 0 | + | — | — |
| | Insulin | | 0 | + | — | — |
| Fermente | Amylase (Katabolische) s. Diastase (Anabolische) | Wirkung | 0 | 0 | + | — |
| | | | 0 | + | — | — |
| | Atmungsferment (Oxydase) | | 0 | + | — | — |
| Organe | Leber | Glykogen | 0 | + | — | 0 |
| | | Zucker | 0 | — | + | 0 |
| | | Ketonkörper | 0 | — | (+) | 0 |
| | Muskel | Glykogen | 0 | + | — | 0 |
| | | Phosphagen | 0 | + | — | 0 |
| | | Phosphorsäure | 0 | — | + | 0 |
| | | Kreatin | 0 | — | + | 0 |
| | | Milchsäure | 0 | — | + | 0 |
| Blut | | Zucker | 0 | — | + | 0 |
| | | Ketonkörper | 0 | — | + | 0 |
| | | Milchsäure | 0 | — | + | 0 |
| Urin | | Zucker | 0 | — | + | 0 |
| | | Ketonkörper | 0 | — | + | 0 |
| | | Milchsäure | 0 | — | + | 0 |
| | | Kreatin | 0 | — | + | 0 |
| | | Phosphorsäure | 0 | — | + | 0 |
| Stoffwechsel | Assimilation (Anabolie) | | 0 | + | (—) | — |
| | Dissimilation (Katabolie) | | 0 | (+)➤—➤(+) | +➤(—) | — |

Zellzerstörung

Bezeichnungen: + = Erregung, Förderung, Steigerung, Aufbau u. ä.
— = Lähmung, Hemmung, Verminderung, Abbau u. ä.
0 = ohne Einfluß

Kampfes zwischen dem Sympathicus und Vagus, zwischen dem Adrenalin und Insulin.

**Große** Chininmengen — toxische Dosen in der Höhe von ca. 0,05 g/kg, für den ganzen Organismus, und die Konzentrationen von ca. 0,001—0,01 %, für das Gewebe — verursachen schon eine Erniedrigung des assimilatorischen und Erhöhung des dissimilatorischen Kohlenhydratstoffwechsels. Es kommt neben dem Parasympathicusreiz zur starken Reizung des Sympathicuszentrums und der diastatischen Fermente in den Organen. Der Parasympathicus bleibt in seinem Tonus unverändert, erst höhere Dosen verursachen seine Lähmung. Das Atmungsferment kann anfangs unbeeinflußt bleiben, später aber wird es gelähmt, was auch die Zuckerverbrennung und Glykogensynthese in der Muskulatur erschwert (v. Wicht [287]). Am Schlusse dieser Wirkungen steht das Übergewicht der katabolischen Prozesse, die auch ohne Sauerstoffanwesenheit anaerob sich vollziehen können.

Die Erregung des Sympathicuszentrums (bzw. des s. g. Zuckerzentrums) im Gehirn geht durch den Splanchnicus zu den Nervenendigungen in den Nebennieren und verursacht die Adrenalinausschüttlung. Beim Mangel der Nebennieren kann vermutlich seine Rolle Sympathin übernehmen, ein adrenalinähnlicher Stoff, der in verschiedenen Organen, die Sympathicusendigungen haben, beim Sympathicusreiz entsteht. Es ist nicht ausgeschlossen, daß jetzt auch durch den Nervenweg der Hypophysenvorderlappen zur Sekretion des Kohlenhydratstoffwechselhormons, des kontrainsulären und thyreotropen Hormons angeregt wird. Via Sympathicus wird jetzt sicherlich auch die Schilddrüse, der Synergist des Adrenalinsystems und der Antagonist des Pankreas, gereizt. — Adrenalin fördert die diastatischen Fermente des Muskels und der Leber usw. zu den dissimilatorischen Funktionen; hier schließt sich die positive Chininwirkung auf die diastatischen Fermente selbst an.

Als Folge dieser Wirkung zeigen sich solche Veränderungen: im Gewebe — Steigerung der Glykogenolyse (Zuckermobilisierung) und Glykogenverminderung in der Leber (Kagawa [129, 130]) und im Muskel, Verschwinden des Phosphagens und Zunahme der Phosphorsäure (Martino u. Carbonaro [173, 174] - n. sehr hoher Chininkonzentration) und Abnahme des Laktazidogens (Riesser [223]) im Muskel (als Zeichen des Muskelglykogenzerfalls); im Blut — Vermehrung der Glykämie (s. S. 73), der Ketonämie und der Laktazidämie (Bornstein u. Roese [27], v. Wicht [287]); im Harn - Vermehrung der Glykosurie (s. S. 11), der Ketonurie (Aoki [5]), der Laktazidurie (Staub u. Küng [268]), der Kreatinurie (v. Wicht [287]) und der Phosphaturie.

Wir haben die Wirkung der großen Chiningaben in erster Reihe vermöge des Adrenalins angenommen. Bei der Ausschließung der Adrenalinwirkung durch Spanchnicotomie oder Nebennierenextirpation (Kuno [143], Tatum u. Cutting [275]) hat sich eine inverse Wirkung gezeigt, die wir mit dem bestehenden Tonus des Parasympathicus, also mit der Insulinwirkung erklären.

Wir kommen noch zur Besprechung der Wirkung **sehr großer** Chininmengen — also tödlicher Gaben für das Tier, über ca. 0,5 g/kg oder der Konzentrationen über ca. 0,01 %, für das Gewebe. Solche Chininquantitäten hemmen schon alle vitalen Prozesse, hier also äußert sich schon das Chinin als s. g. Protoplasmagift. Es kommt zur Lähmung zuerst des Nervensystems, dann der Fermente und endlich zur Zerstörung des Gewebes. Der Reihe nach werden zuerst Parasympathicus (vom Zentrum bis zur Peripherie) und dann Sympathicus (vom Zentrum bis zur Peripherie) gelähmt. Das Atmungsferment wird schon ziemlich früh gelähmt, am längsten kann noch das diastatische Ferment aktiv bleiben.

Als Zeichen dieser Wirkung haben wir zuerst Beeinträchtigung (ev. nach kurzer Förderung) und später die vollständige Hemmung der assimilatorischen, aeroben Prozesse, also der Zuckerverwertung (Partaschnikow [211, 212], Krontowski [141]) wie auch der Glykogensynthese (v. Wicht [287]), welche wegen der Lähmung des Atmungsfermentes auch mit dem Insulin*) nicht aufgehoben werden können (v. Wicht [287]), während die anaeroben, katabolischen Prozesse noch einige Zeit weiter verlaufen können. Schließlich kommt es auch zur Lähmung der amylolytischen Fermente, also infolgedessen auch zur Hemmung der Glykogenolyse und der Zuckermobilisierung (Iwanoff [120], Ishii u. Sakata [119], Kagawa [129, 130], Cavazzani [51]), zum Aufhören aller Kohlenhydratstoffwechselvorgänge, zur reversiblen (Krontowski [141]) und dann irreversiblen (Sipperstein u. Litman [251], Kagawa [129, 130]), zur Schädigung und endlich zur Tötung (Partaschnikow [211, 212]) der Zellen und Zerstörung des Gewebes.

*) Es ist zu bemerken, daß auch nach großen Insulingaben die Leber und in geringerem Maße auch die Muskeln nicht glykogenreicher, sondern viel glykogenärmer werden [279] und der Blz. ansteigt [21].

# V. Medikamentöse Therapie der Zuckerkrankheit

## a) Insulinähnliche Pharmaka.

Die Zahl der gegen Diabetes mellitus empfohlenen Mittel, die besonders in früheren Zeiten, noch vor der Entdeckung des Insulins verwendet wurden, ist sehr groß. Auch in neueren Zeiten wurden von zahlreichen Diabetesforschern die insulinähnliche Pharmaka gesucht, die peroral verabreicht werden können. Diese verschiedenen Mittel wollen wir hier zum Vergleich mit Chinin kurz besprechen.

*1. Phytokinine, Glykokinine, Vitamine.* — Die ältesten Antidiabetesmittel waren Teeaufgüsse, Dekokte aus verschiedenen Blättern und Wurzeln. Die Pflanzenextrakte, wie Zyzygium Jambulandum, Knoblauchtee, Heidelbeerenblättertee, Geißrautenkraut, Matetee u. v. a., jeher als Volksmittel von den Zuckerkranken verwendet, verhindern die Glykosurie nur dadurch, daß sie entweder den Appetit verderben oder abführend wirken. — Collip hat aus den verschiedenen pflanzlichen Geweben angeblich insulinartige Stoffe gewonnen und gab ihnen den Namen Glykokinine. Zu dieser Gruppe gehören z. B. Substanzen aus den Heidelbeeren (Myrthillin), Maulbeerblätter, Bohnenschalen (Phaseolin), ferner Hefepräparate (wie Levurinose, Diabetylin) u. a.; diese Substanzen sollen in geringen Konzentrationen eine blutzuckersenkende Wirkung ausüben. Es wurde eine günstige Wirkung beim Diabetes den verschiedenen Vitaminen, besonders dem Vitamin C, $B_1$ und A, zugeschrieben; die Ansichten darüber gehen aber noch auseinander.

*2. Organextrakte.* — Die Organextrakte aus Leber, Milz, Magen, Zwölffingerdarm, Knochenmark u. a. zeigten sich in der Diabetesbehandlung völlig wirkungslos.

*3. Nervina* (Sedativa, Hypnotica, Narcotica; vegetative Gifte). — Da bei dem diabetischen Prozesse einen wichtigen Anteil die nervösen Einflüsse (bes. vom vegetativen Nervensystem) haben, so können selbstverständlich Nervina einen günstigen Einfluß haben, um so mehr, je weniger der innersekretorische Teil organisch geschädigt ist; diese Pharmaka sind also schon lange zur Therapie gebraucht. Rein suggestive Wirkung dieser Mittel ist auch nicht ausgeschlossen. Es sind hier zu erwähnen solche Nervina: Opiate (Opium, Kodein), Belladonnapräparate (Belladonna, Atropin), Scopolamingruppe (Strychnin, Physostigmin, Pilokarpin, Yohimbin), Brom (Bromnatrium, Bromkalium), Chloralhydrat, Luminal (Luminalnatrium), Adalin usw.

Die medikamentösen Behandlungsmethoden mit den vegetativen Giften bauen sich auf der neuro-hormonalen Genese der Zuckerkrankheit auf. So ist versucht worden die Stoffwechselanlage durch Blockierung der Nebennieren als des Antagonisten des Inselapparates mittels des sympathicus-

dämpfenden Ergotamins günstig zu beeinflussen. Parasympathicusreizende Physostigmin und Pilokarpin wurden als pankreaspeitschende Mittel zur Therapie angewandt. Auch hat man gleichzeitig Vagus und Sympathicus durch ein Gemisch von Atropin und Ergotamin zu blockieren versucht. Unter diesen Gesichtspunkten entstandene Bellergal (Bellafolin, Gynergen u. Luminal) hat sich hier gut bewährt.

*4. Antipyretica.* — Auch verschiedene Antipyretica wurden in der Diabetestherapie versucht, nämlich: Pyrazolongruppe (Antipyrin, Pyramidon), Salicylgruppe (Salicylsäure, Acetylsalicylsäure, Natriumsalicylat), Chiningruppe (Chinin und seine Derivate). Im allgemeinen zeigen alle diese Pharmaka dieselbe Wirkung auf den Blz., indem sie, abgesehen von der Körpertemperatur, in kleinen Dosen Hypoglykämie, in großen dagegen Hyperglykämie hervorrufen (dies gilt auch für die Diabetiker).

Interessant für uns ist, daß Pyramidon in kleinen Dosen beim pankreaslosen Tiere keine Blutzuckererniedrigung, sondern Blutzuckererhöhung (Chiari u. Rigler [53]) im Gegensatz zum Chinin (Imahasi [117]) hervorruft. Mechanismus der diesbezüglichen Pyramidonwirkung soll wahrscheinlich also nur ausschließlich über Pankreas verlaufen. Mit größeren nicht toxischen Dosen des Pyramidons kann man auch beim Menschen Hyperglykämie hervorrufen, während nach dem Chinin es erst nach den toxischen Dosen geschieht.

*5. Roborantia.* — Die Roborantia wie: Arsen, Eisen, Phosphor (?), (Chinin) wurden auch bei Diabetes versucht.

*6. Verschiedene Pharmaka.* — Von verschiedenen Autoren sind günstige Wirkungen mit Schwefelpräparaten (Ichthyol, Ichthoterpan, kolloid. Schwefel), ferner mit verschiedenen Metallen (in minimalen Dosen) wie Nickel, Kobalt, Zink, Magnesium, Kupfer, Quecksilber (Salyrgan), Arsen (Neosalvarsan), Thalium u. a. beschrieben worden. — Auch verschiedene andere Pharmaka, wie Piperazin, Phloroglucin, salicylsaures Natron, benzoesaueres Natron, Chinasäure, Methylhydrochinon, Phenol, Guajacol, Thymol, Terpentinöl, Digitalis, Ergotin, Veratrin, Kokain, Diuretin, Eukalyptus usw., wurden früher oder später einmal oder öfters empfohlen, haben sich aber nicht bewährt.

*7. Guanidinderivate.* — Am meisten Beachtung haben in der letzten Zeit die Guanidinderivate gefunden. Nach der Ausschließung aus der Therapie des sehr toxischen Guanidins wurde besonders Synthalin (Dekamethylendiguanid), Synthalin B (Dodekadimethylendiguanid), Tripentamethylen-triaminguanidin wie auch Präparate, bei denen die wirksame Substanz aus Guanidinderivaten besteht: Glukhorment, Antikoman, Omalkan, Pancresolets, Acoin (ferner Galegin) u. a. versucht.

Nach den Angaben der Erfinder des Synthalins (Frank, Nothmann u. Wagner [87]) soll es, so wie Insulin, Glykosurie, Glykämie, Acidosis und andere Symptome der Zuckerkrankheit beseitigen und Zuckerverwertung und seine Speicherung als Glykogen begünstigen. Gegenüber dem Insulin hat es den Vorteil, daß es peroral verabreicht werden kann. Die neueren Untersuchungen haben aber große Nachteile des Synthalins in Vergleich zum Insulin, insbesondere den Mangel der glykogenbildenden Wirkung sogar das Glykogenschwinden und große Toxizität, gezeigt, indem es in großen Dosen die Oxydation (Sauerstoffatmung der Zellen) hemmt und zur Schädigung des Verdauungsapparates, der Leber, der Nieren und des

Pankreas führt. Nach unserer Meinung fördert es in kleinen Dosen die Oxydation, infolge der Anregung des Atmungsfermentes, und dieser Wirkung unter anderem verdankt Synthalin seinen günstigen Einfluß auf den Diabetesprozeß.

Wenn man die Zellwirkung des Synthalins und Chinins vergleicht, so sieht man, daß Synthalin verhältnismäßig stärkeres allgemeines Zellgift als Chinin ist und stärker oxydationshemmend als Chinin wirkt (Staub u. Küng [268], Küng [142]).

Bertram [21] ist zur Auffassung gekommen, daß die Guanidinderivate wie Parasympathicuserregungsgifte wirken; dadurch, daß sie eine Vagusreizung auslösen, wird vermehrt Insulin aus der Bauchspeicheldrüse ausgeschüttet. Diese Auffassung ist, wie wir weiter sehen werden, mit unserer Erklärung der Chininwirkung in der Diabetestherapie übereinstimmend.

### b) Chinin in der Diabetestherapie.

Auf Grund der in dem II. Teil dieser Arbeit angeführten Literatur sehen wir, daß Chinin schon seit vielen Jahren als Antidiabeticum verwendet wurde. Die Wirkung auf den diabetischen Prozeß wurde in den älteren Zeiten nach dem Verhalten der sehr wechselnden Glykosurie geprüft so, daß die Verfasser manchmal zu den verschiedenen sogar sich widersprechenden Resultaten gekommen waren. Doch hat die Mehrzahl der älteren Autoren den günstigen, obwohl manchmal nur vorübergehenden, Einfluß auf den diabetischen Prozeß (Verminderung der Glykosurie) gesehen (Blumenthal [23], Mayer [178], Whytt, Harris, Höger, Richter, Jakisch [alle n. 49], Frerichs [n. 49], V. Cantani [n. 49], Diehl [n. 241], Senator [241], Fürbringer [86], Lecorsché [147], Legendre [148], Worms [290, 291, 292], Odin [204], Leyden [153]). Einige Verfasser haben keinen Erfolg, einige sogar die Verschlechterung des diabetischen Prozesses oder den wechselnden Erfolg der Chinintherapie in der Zuckerkrankheit beobachtet (s. S. 11).

Zwischen den obenerwähnten Namen haben wir auch die Kliniker, welche nicht nur einige Versuche durchgeführt hatten, sondern auch Chinin in kleinen Dosen (ca. 0,2—0,8 g pdie) gegen Diabetes mellitus erfolgreich angewendet hatten. Zu diesen Klinikern gehören: Blumenthal (0,4—0,88 g pdie), Whytt, Harris, Höger, Richter, Jakisch, Frerichs (als symptomaticum), Lecorsché, Legendre und Worms (0,2—0,3 g Chin. sulf. pdie), ferner Meyer, Monti, West, Robin.

Seit dem ca. 1895. bis 1925. Jahr, also drei Jahrzehnte, hat sich keine Stimme für die Chinintherapie beim Diabetes erhoben. Die Ver-

fasser erwähnen zwar die oft günstige Beeinflussung des Chinins in manchen Diabetesfällen, bezeichnen dies aber nicht als antidiabetische, sondern nur als sedative (Naunyn [196]) und roborierende (Naunyn [196], Magnus-Lewy [170]) Wirkung.

Erst in neueren Zeiten finden wir wiederum die Versuche, Chinin als Heilmittel in der Zuckerkrankheit anzuwenden. Erneut führen Schur u. Löw [n. 267] das Chinin in die Therapie des Diabetes mellitus ein. Die Wirkung des Chinins wurde jetzt schon auf Grund der Blutzuckerbeeinflussung bewertet. Alle neuere Forscher haben den günstigen Einfluß der kleinen Chinindosen auf den diabetischen Prozeß gesehen (Hughes [115], Löw u. Pfeiler [162] nach 0,5 g iv. oder 0,25 g - 4mal pdie, Smorodinzew [253], de Carvalho [50] nach 0,005—0,03 g/kg iv., Paolini [210] nach 0,5 g pdie, Jacchia [121, 122] nach 0,4—0,6 g im. o. iv., wir (V. 11 u. 12) nach 0,5 g im.). — Trotzdem finden wir in den neusten Handbüchern der Pharmakologie, der inneren Medizin, der Therapie und den Diabetesmonographien fast kein Wort über die antidiabetische Chininwirkung, während verschiedene mehr oder weniger wirksame Mittel erwähnt worden sind. Ausnahmsweise haben wir noch kurze Erwähnung der Versuche von Löw u. Pfeiler bei Poulson [220] gefunden.

Die obenerwähnten Versuchsbefunde beweisen, daß man Chinin in kleinen Dosen ebenso gut, wie andere „insulinartige" Pharmaka, bei Diabetes mit verhältnismäßig gutem Erfolg besonders in den leichten Fällen verwenden kann. de Bonis [26] behauptet, vergleichend die Stärke der Chinin- mit der Insulinwirkung, nach seinen nicht einwandfreien Beobachtungen, daß beim Normalen 1,0 g Chininum bihydrochlor. im. etwa von 5 E Insulin, beim Diabetiker von 10—15 E Insulin entspricht. Die neuesten Autoren sind im allgemeinen einig, daß die Chininwirkung, wie die Wirkung anderer insulinähnlicher Substanzen ist, man kann es aber nicht mit der spezifischen Insulinwirkung auf eine Stufe stellen (Paolini [210]). Darum auch vermag die Chinintherapie die Insulinbehandlung nicht zu ersetzen (de Bonis [26]). Chinin könnte als alleiniges Mittel zur Behandlung des Diabetes nicht in Frage kommen, es kann jedoch eine Förderung der Insulintherapie bewirken (Jacchia [121]), kann also besonders in den leichten Fällen der Zuckerkrankheit die spezifische Behandlung unterstützen (Paolini [210]), insulinsparend wirken.

Nach unserer Ansicht wirkt Chinin günstig beim Diabetes vorwiegend nicht selbst, sondern über das Pankreas, indem es den Inselapparat zur Insulinausschüttlung zwingt. Also in sehr schweren Diabetesfällen mit höchster Inselinsuffizienz kann man nur mit Chinin nicht viel erreichen, weil die Insulinvorräte im Pankreas zu klein sind, um den Bedarf zu decken, dann muß man von außen Insulin zuführen.

Es gibt auch Verfasser, die, mehr oder weniger begründet, vor der Chininmedikation im Zusammenhang mit Diabetes warnen. Hughes u. Shrivastava [116], die, so wie uns, die hypoglykämisierende Wirkung der therapeutischen Chinindosen mit der Mehrausschüttlung von Insulin erklären, warnen vor dem langen und übermäßigen Chiningebrauch, weil dieser durch Überlastung des Inselsystems diabetische Disposition hervorrufen kann. Mit dieser Meinung sind wir einverstanden, man kann aber nach unserer Meinung ruhig bei mäßiger Inselinsuffizienz Chinin als insulintreibendes Mittel geben, weil jedes Organ eben durch ständige vermehrte Tätigkeit in seiner Funktion gestärkt und gefördert wird; selbstverständlich, daß diese Vermehrung der Tätigkeit stufenweise dosiert werden muß. — Ganz unberechtigt warnt v. Wicht [287] vor der intensiven Anwendung von Chinin beim Diabetes, weil es eine Insulinresistenz auslösen kann. Diese Möglichkeit kommt nicht in Frage, weil es zur Insulinrestistenz erst nach den höchsten Chininmengen, die aus den therapeutischen Gründen beim Menschen niemals angewendet werden können, kommt. Wir können aber im allgemeinen dazu raten, kleine und nicht zu große Chinindosen in der Diabetestherapie zu verwenden, damit es nicht zur Sympathicuserregung und infolgedessen zur Adrenalinausschüttlung komme. Durch iv. Darreichung läßt sich die Wirkung des Chinins immer erhöhen (Paolini [210]). Den entsprechenden längeren hypoglykämisierenden Effekt wird man sicher durch die wiederholte Anwendung der kleineren Dosen, die auch langsamer resorbiert werden und dadurch länger, als die gleichen Mengen in einmaliger größeren Gabe, wirken werden (n. Rohde [227]), erreichen. Damit der eventuellen Kumulation, die eine umgekehrte Wirkung herbeiführen wird, vorgebeugt wird, ist es ratsam, die Zwischenpausen in der Medikation einzuschalten, wie es z. B. Paolini [210] macht.

Da bis jetzt kein Mittel gefunden worden ist, welches, parenteral zugeführt, Insulin in der Diabetestherapie ersetzen könnte, können wir zum Schluß auf Grund der bis jetzt durchgeführten Versuche sagen, daß Chinin als insulinförderndes und dabei unschädliches antidiabetisches Pharmakon empfohlen werden kann.

# VI. Zusammenfassung

### Kohlenhydratstoffwechselbeeinflussung.

Chinin wirkt in kleinen Mengen (Dosen von ca. 0,005—0,05 g/kg und Konzentrationen von ca. 0,0001—0,001 %) hemmend auf den Kohlenhydratstoffwechsel, indem es in den Geweben die anabolischen Prozesse: Zucker- und Milchsäureverwertung (Glykogenogenesis und Zuckerverbrennung) und Ketonkörperbeseitigung fördert, wie auch die katabolischen Prozesse: Glykogenolysis (Glykogenzerfall) verhindert. Infolgedessen kommt es zur Vermehrung des Glykogens in den Geweben bes. in der Leber und im Muskel, — zur Verminderung des Zuckers, der Milchsäure und der Ketonkörper im Blut bzw. auch im Urin, — wie auch zur Verminderung des Kreatins und der Phosphorsäure im Urin. Große und toxische Chininmengen (Dosen von ca. 0,05 bis 0,5 g/kg und Konzentrationen von ca. 0,001—0,1 %) fördern den Kohlenhydratstoffwechsel, indem sie die anabolischen Prozesse hemmen und die katabolischen — also den Glykogenabbau — beschleunigen. Als Folge dieser Wirkung haben wir die Glykogenverarmung der Gewebe, insbesondere der Leber und der Muskel, — die Abnahme des Phosphagens (m. nachfolgender Zunahme der Phosphorsäure) und Laktazidogens im Muskel, — die Erhöhung des Zuckers, der Milchsäure und Ketonkörper im Blut und im Urin, — wie auch die Erhöhung der Kreatin- und Phosphorsäure(?)ausscheidung im Harn. Nach sehr großen Mengen von Chinin (Dosen über ca. 0,5 g/kg und Konzentrationen über ca. 0,01 %) kommt es zum gänzlichen Aufhören aller zuerst anabolischen (wie Zuckerverwertung und Glykogensynthese) und später auch katabolischen (wie Glykogenolyse) Stoffwechselprozesse, was nach vorübergehender kurzer Förderung zum Ausdruck kommt.

### Mechanismus.

Diese Wirkungsart verdankt Chinin seinen zahlreichen Angriffspunkten. Es wird nämlich als allgemeines Zell- und Protoplasmagift und Gift des vegetativen Nervensystems angesehen. Als Zell- und Protoplasmagift erstreckt es zuerst seine Wirkung auf die Fermente, insbesondere das Atmungsferment, und später die diastatischen Fermente des Gewebes, bis es endlich die Zellstruktur selbst schädigt und zerstört.

Als amphotropes Gift des vegetativen Nervensystems beeinflußt es zuerst den Parasympathicus, dann auch den Sympathicus, — zuerst greift es die Zentren im Gehirn, dann die Peripherie (Nervenendigungen in den Organen) an. Sekundär, durch die vegetativen Nerven, beeinflußt es die für den Kohlenhydratstoffwechsel wichtigen endokrinen Drüsen, insbesondere Pankreas und Nebennierenmark, Insulin und Adrealinausschüttlung regulierend. In kleinen Mengen wirkt es auf die oben erwähnten Angriffspunkte stimulierend, also fördernd, in großen hemmend und schließlich lähmend.

### Diabetestherapie.

Was die Anwendung des Chinins in der Diabetestherapie betrifft, so kann man es in kleinen Dosen als Hilfsmittel des Insulins gebrauchen. Seine günstige Einwirkung betrachten wir einerseits als primäre, unmittelbare Förderung der Oxydationsprozesse in den Geweben durch die Aktivierung des Atmungsfermentes, anderseits hauptsächlich durch sekundäre Insulinwirkung, dessen Ausschüttlung aus dem Pankreas mittels Parasympathicuserregung erfolgt.

In den leichten und mittelschweren Diabetesfällen kann Chinin in den wiederholten kleinen Dosen einen guten Hilfsdienst neben anderen „insulinartigen" Mitteln leisten, indem es durch relative Ungiftigkeit ganz wesentlch über die verschiedenen anderen, insbesondere über Guanidinpräparate, das Übergewicht hat. Die Möglichkeit der peroralen Applikation gibt ihm auch einen Vorzug zum Insulin.

Ähnliche Wirkung wie Chinin zeigen auch andere Chininderivate.

# VII. Literaturverzeichnis

Unten geben wir das Verzeichnis der Literatur, welche wir für unsere Arbeit gebraucht haben. Es ist zu bemerken, daß eine Anzahl der Arbeiten, die wir zitieren, aber nicht für besonders wichtig für unsere Studie betrachten, in unserem Verzeichnis wegen der Platzersparnis nicht berücksichtigt ist. Ihr Verzeichnis und kurze Besprechung findet man meistens in den zusammenfassenden Arbeiten von Johannessohn [125, 126] oder in den Abhandlungen, die wir in den entsprechenden Stellen erwähnen.

Die angegebenen Arbeiten sind hier alphabetisch nach den Verfassern geordnet. Mehrere Arbeiten desselben Verfassers sind chronologisch aufgezählt, der Name ist dabei nur einmal erwähnt; ein Strich nach der Ordnungsnummer bezeichnet, daß die Arbeit dem obenerwähnten Verfasser gehört. Die Nummern, die nach den verkürzten Zeitschrifttiteln stehen, bezeichnen in der Regel der Reihe nach: Band, Seite, Jahrgang (in den Klammern); wo kein Band angegeben ist und bei getrennten Büchern, folgt gleich nach dem Titel Jahr ohne Klammern und nachher ev. die Seite. — Im Text sind unsere Ordnungsnummern der Arbeiten in den eckigen Klammern angegeben. Die Namen der Verfasser sind immer gesperrt gedruckt.

Wir bemerken, daß ein großer Teil, insbesondere der ausländischen Arbeiten, nicht aus dem Original, sondern aus den Zusammenfassungen kennengelernt wurden. Diese haben wir besonders aus den Zeitschriften: 1) Kongreßzentralblatt für die gesamte innere Medizin Bd. 1—100, Jg. 1912—1939, und 2) Berichte über die gesamte Physiologie und experimentelle Pharmakologie Bd. 1 -112, Jg. 1920 -1939, wie auch aus den Arbeiten von 3) Johannessohn [125, 126] und 4) Staub [267] geschöpft.


1. Ahlgren, G.: Skand. Arch. Physiol. 48, 1 (1926) — Zit. n.: [279].
2. Akamatsu, M.: Okoyama - Igakkai - Zasshi 43, 702 (1931).
3. — Ebenda 44, 3047 (1932).
4. Albers: Gräfe - Walthers J. Chir. u. Augenheilk. 20, Nr. 4 (1833) — Zit. n.: [267].
5. Aoki, A.: Fol. endocrin. jap. 3, 1331 (1928).
6. Arakawa, Y.: Jap. J. med. Sci., Trans. IV. Pharmacol. 5, 56 (1931); Fol. pharmacol. jap. 16, (7), (1933).
7. — Fol. pharmacol. jap. 16, (8), (1933).
8. — Ebenda 16, (15), (1933).
9. — Ebenda 17, (1), (1933).
10. — Ebenda 17, (1), (1933).
11. Arntz, H.: Pflügers Arch. 31, 531 (1883).
12. Asher, L. und N. Scheinfinkel: Biochem. Z. 186, 90 (1927) — Zit. n.: [267].
13. — Klin. Wschr. 6, 23 (1927) — Zit. n.: [267].
14. Barbour, H. G und J. B. Herrmann: Proc. Nat. Ac. Sc. Washington 6, 136 (1920).
15. — J. pharmacol a. exp. therap. 18, 165 (1921).

16. Bardet: Société de Thér. v. 26. XI. 1913.
17. Bardier, E. und A. Silimunkes: C. r. Soc. Biol. Paris 95, 268 (1926).
18. la Barre, J.: Ebenda 97, 1184 (1927) — Zit. n. [279].
19. Beer, L.: Z. Augenheilk. 74, 50 (1931).
20. v. Bergmann, G.: Funktionelle Pathologie, 1936.
21. Bertram, F.: Die Zuckerkrankheit, 1. Aufl. 1934 u. 2. Aufl. 1939.
22. Binz, C.: Eulenburgs Realencyklop., 1880, 178 — Zit. n.: [227].
23. Blumenthal, J.: Berl. klin. Wschr. 10, 148 (1873).
24. v. Böck, H. und Bauer: Z. Biol. 10, 336 (1874) — Zit. n.: [164].
25. de Bonis, G.: Osp. magg. 20, 709 (1932).
26. — Bull. Accad. med. Roma 58, 331 (1932).
27. Bornstein, A. und H. F. Roese: Naunyn - Schmiedebergs Arch. 145, 277 (1929).
28. Boryschew: Arch. Augenheilk. 23, 91 (1891/92) — Zit. n.: [227].
29. Bram, I.: Arch. int. med. 42, 53 (1928).
30. Breitmann, M.: (Hirsch's) Handb. inn. Sekr. III2, 1763 (1929).
31. Brentano, C.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 155, 21 (1930).
32. — Ebenda: 163, 156 (1931).
33. — Z. klin. Med. 120, 249 (1932).
34. — Ebenda 124, 237 (1932).
35. — Dtsch. med. Wschr. 58 I, 699 (1932).
36. — Ebenda 59 I, 448 (1933).
37. — Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1935, 441.
38. — Dtsch. med. Wschr. 61 I. 365, 409, 1091 (1935).
39. — Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 1936, 422.
40. — Z. exper. Med. 98, 677 (1936).
41. — Münch. med. Wschr. 84, 1411 (1937).
42. — Klin. Wschr. 18 I, 42 (1939).
43. — Ebenda 18 I, 82 (1939).
44. — Z. klin. Med. 135, 495 (1939).
45. Britton: Amer. J. Physiol. 74, 291 (1925) — Zit. n.: [58].
46. Bromberg, L. und S. H. Gray: Endocrinology 15, 135 (1931).
47. Bush, A. D.: J. pharmacol. a. exp. therap. 15, 173 (1920).
48. Buß, C.: Über Wesen u. Behandlung des Fiebers, 1878, 67 — Zit. n.: [164, 267].
49. Cantani, A.: Klin. Vorträge 1877, 465 — Zit. n. [68].
50. de Carvalho, A.: C. r. Soc. Biol. Paris 98, 1583 (1928).
51. Cavazzani, E.: Dubois Arch. 1899 Supl., 105.
52. Chahovitch und Vichnjisch: J. Physiol. et Path. gén. 26, 389 (1928) - Zit. n.: [267].
53. Chiari, H. und R. Rigler: Z. exper. Med. 46, 443 (1925).
54. Chinin-Formeln, Amsterdam, 1933.
55. Chittenden, R. H. und Cummins: Studies Lab. physiol. chem. Yale Univ. 2, 200 (1887) — Zit. n.: [164, 267].
56. Christen, W.: Z. klin. Med. 133, 563 (1938).
57. Christoni, A.: Arch. di sci. biol. 3, 53 (1922) — Zit. n.: [267].
58. Clarc: Amer. J. Physiol. 1925, 58, 59, 61, 64 — Zit. n.: [75].
59. Clerc, A. und P. N. Deschamps: Arch. internat. Pharmacodynamie 27, 213 (1922) — Zit. n.: [267].

60. Clerc, A. und C. Pezzi: C. r. Soc. Biol. Paris 82, 1129 (1919).
61. — C. r. Acad. Sci. Paris 169, 1117 (1919).
62. — J. Physiol. et Path. gén. 18, 1174 (1920)
63. — C. r. Soc. Biol. Paris 87, 1175 (1922).
64. — Arch. des malad. du coeur. d. vaiss. et du sang 16, 1 (1923).
65. Clerc, A., C. Pezzi und G. Perrochaud: C. r. Soc. Biol. Paris 89, 300 (1923).
66. Mc Cormick, N. A. und Mitarbeiter: Trans. roy. Soc. Canada 17, 57 (1923) — Zit. n.: [279].
67. de Corral, J. M.: Z. Biol. 68, 395 (1918) — Zit. n.: [279].
68. Curschmann, H.: Fschr. Ther. 1931, 65.
69. Debois, G.: C. r. Soc. Biol. Paris 103, 546, 934, 944 (1930) — Zit. n.: [279].
70. Donath, J.: Wien. klin. Wschr. 44, 809 (1931).
71. Ebstein, W. und J. Müller: Berl. klin. Wschr. 10, 581 (1873).
72. Eda, G.: J. Biochem. 9, 285 (1928).
73. Eppinger, H.: (Bergmann's) Lehrb. inn. Med., Bd. II, 3. Aufl. 1936 u. 4. Aufl. 1939.
74. Falta, W.: Klin. Wschr. 6, 835 (1927).
75. — Die Zuckerkrankheit, 1. Aufl. 1936 u. 2. Aufl. 1939.
76. Falta, W. und J. G. Prisley: Berl. klin. Wschr. 48 II, 2102 (1911).
77. Fenn, W. O.: J. of Pharmacol. 42, 81 (1931).
78. Feyerabend, K.: Z. exper. Med. 62, 745 (1928).
79. Flossbach, F.: Fschr. Ther. 11, 284 (1935).
80. Frank, E., M. Nothmann und A. Wagner: Klin. Wschr. 5. Nr. 45 (1926).
81. Freund und Marchand: Naunyn - Schmiedebergs Arch. 73, 276 (1913).
82. Fujimori, K.: Acta schol. m. Kioto 15, 141 (1932).
83. Fujino, G.: Okayama - Igakkai - Zasshi 42. 1188 (1930); Jap. J. med. Sci., Trans. IV. Pharmacol. 5, 61 (1930).
84. Fujita, M.: Okayama - Igakkai - Zasshi 39, 1545 (1927).
85. Fujita, Y.: Jap. J. med. Sci., Trans. IV. Pharmacol. 5, 39 (1930).
86. Fürbringer, P.: Dtsch. Arch. klin. Med. 21, 469 (1878).
87. Gabbe, E.: Z. exper. Med. 51, 391 (1926).
88. Gautier: Presse méd. 1914, 267; J. méd. intern. 18, 91 (1914).
89. Geiger, E.: Pflügers Arch. 217, 574 (1927).
90. — Naunyn-Schmiedebergs Arch. 129, 93 (1928).
91. Gessler, H. und G. Lawes: Pflügers Arch. 207, 624 (1925).
92. Goldmann, C. H.: Med. Klin. 27 II, 1425 (1931).
93. van Goor, H.: Arch. néerl. Physiol. 15, 535 (1929).
94. Gotowko, F.: Vračebnoje dielo 8, 1479 (1925).
95. Grafe, E.: Die Krankheiten d. Stoffwechsels u. ihre Behandlung, 1931.
96. Haberland, L.: Z. Biol. 73, 283 (1921).
97. Hadjieff, D.: Schweiz. med. Wschr. 65, Nr. 11 (1935).
98. Hardikar, S. V.: Brit. med. J. 1924, Nr. 3313. 1125.
99. — J. pharmacol. a. exp. therap. 23, 395 (1924).
100. — Ebenda 25, 175 (1925).
101. Harnik, M.: Wien. klin. Wschr. 40, 974 (1927).
102. Heidenhein, R.: Pflügers Arch. 9, 345 (1874); Studie physiol. Inst. Breslau H. 4, 85 — Zit. n.: [227].
103. Henrijean, F.: Trav. lab. Frédérieq. 1, 113 (1887) — Zit. n.: [164, 267].

104. Hess, L. und E. Pollak: Z. exper. Med. 48, 724 (1926). — Zit. n.: [279].
105. Hiller, Fr.: (v. Bergmann's) Lehrb. inn. Med., Bd. II, 3. Aufl. 1936 u. 4. Aufl. 1939.
106. Hiramatsu, Y.: Jap. J. med. Sci., Tras. IV Pharmacol. 5, 61 (1931).
107. Hirsch, R.: Z. exper. Pathol. u. Therap. 13, 84 (1913).
108. Hochrein, M.: Münch. med. Wschr. 81, Nr. 8 (1934).
109. Hochrein, M. u. G. Weitzmann: Med. Welt 8 II, 721 (1934).
110. Högler, F.: Wien. klin. Wschr. 44, 1002 (1931).
111. Hoet, J. und H. Ernould: C. r. Soc. Biol. Paris 107, 921 (1931).
112. „Homburg": Solvochin.
113. Hoshi, T.: Tohoku J. exper. Med. 7, 446 (1926) — Zit. n.: [279].
114. Houssay, B. A. und E. A. Molinelli: Amer. J. Physiol. 77, 184 (1926) — Zit. n.: [279].
115. Hughes, T. A.: Ind. J. med. Research. 13, 321 (1925).
116. Hughes, T. A. und D. L. Shrivastava: Ebenda 14, 601 (1927).
117. Imahasi, T.: Okayama - Igakkai - Zasshi 40, 2291 (1928).
118. Ishida, K.: Mitt. med. Akad. Kioto 4, 139 (1930).
119. Ishii, R. und Sh. Sakata: Fol. pharmacol. jap. 8, (5), (1929).
120. Iwanoff, K. S.: Diss. Petersburg 1905 — Zit. n.: Zbl. Physiol. 19 891 (1906).
121. Jacchia, L.: Minerva med. 21, 935 (1930).
122. — Arch. fisiopatol. ecc. 2, 142 (1933).
123. Jerusalimsky: Über d. physiol. Wirkung Chinins, 1875 — Zit. n.: [227].
124. Johannessohn, F.: Berl. klin. Wschr. 1918, 1001.
125. — Chinin in d. Allgemeinpraxis, 1930.
126. — Dasselbe — Nachtrag. 1932.
127. Josephy, H.: (Hirsch's) Handb. inn. Sekr. II2, 1418 (1929).
128. Junkmann, K. und E. Starkenstein: Klin. Wschr. 5, 169 (1926).
129. Kagawa, Y.: Mitt. med. Ges. Tokio 43, 463 (1929).
130. — Jap. J. med. Sci., Trans. IV Pharmacol. 5, 113 (1931).
131. Kakumoto, E.: Mitt. med. Akad. Kioto 5, 1693 (1931).
132. Kamei, T.: Fol. endocrin. jap. 5, (22), (1929).
133. Katsch, G.: Z. ärztl. Fortbildung 36, 513 (1939).
134. Katzensteiner, B.: Diss. Erlangen 1932.
135. Kaufmann, M.: Z. klin. Med. 48, 436 (1903).
136. Kerner: Pflügers Arch. 3, 98 (1870).
137. Kleinschmidt: Zbl. Chir. 1923, 1425.
138. Knauf: Dtsch. Klin. 1860, 197 — Zit. n.: [86, 135].
139. Kratschmer: Wien. med. Wschr. 23, 467 (1873).
140. Kroetz, C.: (Bethe - v. Bergmann's) Handb. norm. u. path. Physiol. XVI/II-2, 1766 (1931).
141. Krontowski, A. A.: Arch. exper. Zellforsch. 11, 93 (1931).
142. Küng, O.: Z. exper. Med. 88, 42 (1933).
143. Kuno, J.: Fol. pharmacol. jap. 9, (22), (1930); Jap. J. med. Sci., Trans. IV Pharmocol. 4, 33 (1930).
144. Ladisch, E.: Diss. Greifswald 1914 — Zit. n.: [267].
145. Langecker, H.: Naunyn - Schmiedebergs Arch. 118, 82, 91 (1926) — Zit. n.: [180, 267].
146. Laqueur, E.: Ebenda 55, 240 (1906).
147. Lécorché, O. M.: Traitment du diabète — Zit. n.: [292].

148. Legendre: Traite du médicine de Bouchard et Charcot I, 456 — Zit. n.: [292].
149. Lehnarzt, E.: Einführ. in d. chemische Physiologie, 2. Aufl. 1938.
150. Leschke, E.: (Hirsch's) Handb. inn. Sekr. III1 (1928).
151. Lewis-Drury-Iliesku: Brit. med. J. 2, 519 (1921).
152. — Heart 9, 55 (1921/22).
153. Leyden: 15. Vs. Balneol. Ges. Berlin 1893 — Zit. n.: [267].
154. Lichtwitz, L.: (v. Bergmann-Staehelin's) Handb. inn. Med. IV1, 814 (1926).
155. Liebermann, C.: Pathol. u. Ther. d. Fiebers, 1875.
156. Liepelt, K.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 43, 151 (1900).
157. Lipschitz, W.: Med. Klin. 16 II, 1260 (1920).
158. — Dtsch. physiol. Ges. Tübingen Sitz. v. 4.—7. IX. 1923.
159. Lipschitz, W. und H. Freund: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 99, 226 (1923).
160. Livierato, P. E.: Maly Tch. 1885, 406 — Zit. n.: [164, 267].
161. Löw, A. und A. Kměma: Wien. klin. Wschr. 41, 1453 (1928).
162. Löw, A. und R. Pfeiler: Ebenda 40, 526 (1927).
163. Loewi, O.: Erg. Physiol. 3, 332, (1904) — Zit. n.: [267].
164. — (v. Noorden's) Handb. d. Path. d. Stoffwechsl. II, 789 (1907).
165. Luchsinger, B.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 14, 374 (1881) — Zit. n.: [267].
166. Lucke, H.: Z. ärztl. Fortbildung 36, 551 (1939).
167. Macleod, J.: J. R. Lancet 2, 512 (1930) — Zit. n.: [279].
168. Magenta, M. A. und A. Biasotti: C. r. Soc. Biol. Paris 89, 1125 (1923).
169. — Ebenda 90, 249 (1923).
170. Magnus-Lewy, Ad.: (Kraus-Brugsch's) Spez. Path. u. Ther. inn. Krankh. I, 1 (1913, ersch. 1919).
171. Marañon: Rev. de Med. 41, 248 (1924).
172. de Marco, G.: Rinaszenza med. 1928, n. 7 — Zit. n.: [210].
173. Martino, G.: Arch. di fis. 26, 362 (1928) — Zit. n.: [267]. Boll. Soc. ital. Biol. sper. 3, 225 (1928).
174. Martino, G. und G. Carbonaro: Boll. Soc. ital. Biol. sper. 3, 218 (1928).
175. Masing, E.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 69, 431 (1912).
176. Matakas, F.: Ebenda 162, 395 (1931).
177. Mattioli, M.: Rass. ter. e pat. clin. 3, 17 (1931).
178. Mayer, J.: Berl. klin. Wschr. 10, 285 (1875).
179. Meldolesi, G.: Culore e circolaz. 9, 353 (1925).
180. Meyer, H. H. und R. Gottlieb: D. exper. Pharmakologie, 9. Aufl. 1936.
181. Meyer, J.: Liebreichs Ther. Monatshef. 4. 356 (1890) — Zit. n.: [267].
182. Mizutani, K.: Fol. endocrin. jap. 8, (97), (1933).
183. Moldovan, J.: Biochem. Z. 47, 421 (1912).
184. Monti: Intern. klin. Wschr. 1893, Nr. 22 — Zit. n.: [267].
185. Mori, K.: Ebenda 5, 21 (1929).
186. Morinoka, K.: Hoppe-Seylers Z. 129, 124 (1925) — Zit. n.: [267].
187. Morimoto, H.: Jap. J. obstetr. 15, 432 (1932).
188. Müller, E.: Diss. Erlangen 1891 — Zit. n.: [267].
189. Murakami, K.: Okayama-Igakkai-Zasshi 42, 542 (1930).
190. — Jap. J. med. Sci., Trans. IV Pharmacol. 5, 62 (1930).
191. — Ebenda, Trans. III Bioph. 2, 4 (1931) — Zit. n.: [267].

192. Murakami, K. und M. Kinoshita: Okayama-Igakkai-Zasshi 44, 2929 (1932).
193. Murao, K.: Fol. endocrin. jap. 6, (58), (1930).
194. Nakano: Fol. pharmacol. jap. 3, 1 (1926).
195. Nasse, O.: Pflügers Arch. 11, 160 (1875) — Zit. n.: [145, 227].
196. Naunyn, B.: (Nothnagel's) Spec. Path. u. Ther. VII6, 1. Aufl. 1898 u. 2. Aufl. 1906.
197. Nelson, E.: Arch. internat. Pharmacodynamie 33, 197 (1927).
198. — Ebenda 33, 204 (1927).
199. — J. pharmacol. a. exp. therap. 31, 209 (1927).
200. — Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 25, 499 (1928).
201. Nitzesku, I. und I. Cosma: C. r. Soc. Biol. Paris 89, 1406 (1923).
202. v. Noorden, C.: Neuzeitliche Diabetesfragen, 1933.
203. Oda, Y.: J. Biochem. 6, 367 (1926).
204. Odin, M.: Rev. gén. clin. thér. 1887, Nr. 25 — Zit. n.: [267].
205. Ogawa, F.: Fol. endocrin jap. 6, 112 (1931).
206. Ohlsson, E.: Arch. internat. Pharmacodynamie 37, 108 (1930).
207. Omura, S.: Fol. endocrin. jap. 4, (95), (1929).
208. Otero, F. Q.: Arch. Sch. Tr. 36, 461 (1932) — Zit. n.: [267].
209. Pantelejeff, S.: Zbl. med. Wiss. 18, 530 (1880) — Zit. n.: [267]; ebenda 29, 529 — Zit. n.: Iber. Leist. ges. Med. XV, 476 (1881).
210. Paolini, R.: Arch. Pat. e clin. med. 7, 409 (1928).
211. Partaschnikow, M.: C. r. Soc. Biol. Paris 104, 1163 (1930).
212. — Med. ž. Wseukr. Akad. Nauk. Kyjiw, 6, 73 (1936).
213. Pennetti, G.: Arch. sci. biol. 8, 452 (1926) — Zit. n.: [267].
214. Pezzi, C.: Méd. Paris, 1922 — Zit. n.: Med. Klin. 1922, 1103.
215. Pezzi, C. und A. Clerc: Malatt. del. cuore 5, 357 (1921).
216. Piccinini, G. M.: Arch. internat. Pharmacodynamie, 32, 225 (1926); Boll. di Soc. Med. Chir. di Madena 27, 61 (1926).
217. Pick, Fr.: Hofm. Beitr. 3, 174 (1902) — Zit. n.: [146, 164, 227, 252, 267].
218. Pineles: Wien. klin. Wschr. 1929, 307.
219. Pinkhoff, J.: Ned. Tijdschr. Geneesk. 1931 II, 4325 — Zit. n.: [267].
220. Poulson, E.: Lehrb. d. Pharmakol., 9. Aufl. 1937.
221. Raymond-Hamet: Rev. pharmacol. et de Thérap. exp. 1, 74 (1927).
222. Reichel, H. und K. Spiro: (Bethe-v. Bergmann's) Handb. norm. u. path. Physiol., 1927, 550.
223. Riesser, O.: Hoppe-Seylers Z. 130, 176 (1923).
224. Riesser, O. und C. Brentano: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 155, 1 (1930).
225. Robin: Bl. de thér. 64, 8 (1895) — Zit. n.: [267].
226. — J. de practiciens, 1912, Nr. 19 — Zit. n.: [267].
227. Rohde, E.: (Heffter's) Handb. exp. Pharmakol. II1, 1 (1920).
228. Rona, P. und E. Bloch: Biochem. Z. 128, 169 (1922).
229. Rona und Grassheim: Ebenda 140, 493 (1923).
230. Rosenow: Dtsch. med. Wschr. 51, 889, 931 (1925).
231. Rosenthal, B. und W. Lipschitz: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 116, 39 (1926).
232. Roy, C.: Med. Timer a. Gaz. March. 4, 244 — Zit. n.: Iber. Leist. ges. Med. VII1, 301 (1871).
233. „Sandoz": Wiadomości lecznicze Nr. 15 (1938).
234. Santesson, C. G.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 30, 411 (1892).
235. Scherf, D.: Ärztl. Prax. 1931, 30.

236. Schmiedeberg, O.: Grundriß d. Pharmakol., 7. Aufl. 1913.
237. Schnabel, A.: Biochem. Z. 122, 285 (1921).
238. Schreider, R. I.: Trop. med. i veter. 9, 455 (1931).
239. Schübel, K.: Münch. med. Wschr. 78, 1681 (1931).
240. Schulz, H.: Virchows Arch. 109, 21 (1887) — Zit. n.: [267].
241. Senator: Klin. Vorträge, Berlin, 1877, 251 — Zit. n.: [86].
242. Senta, S.: Arch. internat. Pharmacodynamie, 18, 219 (1908) — Zit. n.: [267].
243. Shimoi: Kinki Fujinkwa Gakkawai Zasshi 8, 3 (1925).
244. Shinobe, S. und K. Mizutani: Fol. endocrin. jap. 7, (51), (1931).
245. Shiratori, F.: Fol. pharmacol. jap. 1, 28 (1925) — Zit. n.: [267].
246. Shpiner, L. B.: Amer. J. Physiol. 83, 134 (1927).
247. Silberstein, F.: Zbl. Physiol. 29, 413 (1915).
248. Singer: Verh. Kongr. inn. Med. 1927, 399, 318.
249. — Wien. klin. Wschr. 1927, 1261.
250. Singer, R. und H. Winterberg: Arch. inn. Med. 3, 329 (1921).
251. Sipperstein, D. und M. Litman: Arch. int. med. 27, 499 (1921).
252. Smorodinzew, I. A.: Biochem. Z. 197, 160 (1928).
253. — Russ. ž. trop. med. 6, 72 (1928).
254. Smorodinzew, I. A. und Glagolew: Ebenda 6, 293 (1928).
255. Smorodinzew, I. A. und A. S. Nowikow: Biochem. Z. 140, 12 (1923); Russ. Phys. Z. 6, 59 (1924).
256. Smorodinzew, I. A. und E. A. Sweschnikowa: Biochem. Z. 218, 169 (1930).
257. Sokoloff, O.: Diss. Bern 1881 — Zit. n.: [267].
258. Speck, C.: Zbl. med. Wiss. 14, 289 (1876) — Zit. n.: [267].
259. — Physiologie d. menschl. Atmens, 1892, 40 — Zit. n.: [164, 267].
260. Stake, F.: C. r. Soc. Biol. Paris, 94, 954 (1926) — Zit. n.: [267].
261. — Ebenda 95, 1078 (1926).
262. — Scand. Arch. Physiol. 57, 52 (1929).
263. — Ebenda 57, 77 (1929).
264. Starkenstein, E.: Z. exper. Pathol. u. Therap. 10, 78 (1912).
265. — Dtsch. med. Wschr. 48, 414, 448 (1922).
266. Staub, H.: (Bethe-v. Bergmann's) Handb. norm. u. path. Physiol. XVI/II-1, 631 (1930).
267. — (Houben's) Fortschritte d. Heilstoffchemie, 2 III, 759 (1939).
268. Staub und Küng: Klin. Wschr. 7, 1365 (1928).
269. Stavraky, G.: Amer. J. Physiol. 97, 564 (1931).
270. — J. Pharmacol. 47, 321 (1933).
271. Storm van Leeuwen, W. und R. Beutner: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 96, 344 (1923).
272. Straßburg, G.: Pflügers Arch. 1, 94 (1868) — Zit. n.: [267].
273. — Exper. Arch. 2, 334 (1874) — Zit. n.: [164].
274. Szép, J.: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 144, 277 (1929).
275. Tatum, A. L. und R. A. Cutting: J. pharmacol. a. exp. therap. 20, 393 (1922).
276. Thanhäuser, S.: Lehrb. d. Stoffwechsels u. d. Stoffwechselkrankh., 1929.
277. Tokumaru, T.: Okayama - Igakkai - Zasshi 45, 2835 (1933).
278. Trendelenburg, P.: Erg. Physiol. II Abt., 21, 501 (1923).
279. — Die Hormone, I. Bd. 1929, II. Bd. 1934.
280. Umber, F.: Ernährung u. Stoffwechselkrankh., 3. Aufl. 1925.
281. — D. Stoffwechselkrankh. in d. Praxis, 2. Aufl. 1929.

282. Usui, R.: Pflügers Arch. 147, 100 (1912) — Zit. n.: [267].
283. Vasilenko, F.: Ark. biol. nauk 30, 411 (1930) — Zit. n.: [267].
284. Virchow: Naunyn-Schmiedebergs Arch. 127, 28 (1927).
285. Warburg, O.: Erg. Physiol. 14, 300 (1914).
286. West: Brit. med. J. 1895 — Zit. n.: [267].
287. v. Wicht, E.: Exper. Path. (1939).
288. Willimott, St. G.: Lancet 1931, 1133.
289. Wilm, G.: Med. Klin. 1932, 446.
290. Worms, M. J.: C. r. du Congrès med. intern. de Londres 1881 — Zit. n.: [292].
291. — Ac. de med. 1889, 14 Mai — Zit. n.: [267].
292. — Bull. de l'Acad. de méd. Paris 30, 663 (1893).
293. Yamauchi, M. O.: Okayama-Igakkai-Zasshi 40, 2526 (1928) — Zit. n.: [267].
294. Yamauchi, S.: Fol. pharmacol. jap. 17, 26 (1934).
295. Yokoyama, H.: Ebenda 22, 24 (1936).
296. Yosomiya, R.: Tohoku J. exper. Med. 8, 535 (1927) — Zit. n.: [267].
297. Zondek, S. G. Naunyn-Schmiedebergs Arch. 88, 158 (1920).
298. Zondek, S. G. und F. Matakas: Z. klin. Med. 108, 153 (1928).
299. — Biochem. Z. 214, 320 (1929).
300. Zuntz, N. und C. v. Noorden: Dubois Arch. 1894, 203 — Zit. n.: [146, 164].

# LEBENSLAUF.

Am 14. September 1912 wurde ich, Nikolaus Nestor Andreas Hruschkewytsch (Mykola Nestor Andrij Hruškevyč), in Stanislau (Stanyslawiw) in der West-Ukraine (Galizien), als Sohn des Arztes Jaroslaus und seiner Ehefrau Melanie geb. Borodijewytsch, geboren. Ich bin Angehöriger der ukrainischen Nationalität und der griechisch-katholischen Kirche. Die 3 ersten Grundklassen habe ich in den Jahren von 1918 bis 1921 in der ukrainischen Privatvolksschule zu Stanislau besucht. Im Jahre 1921 bin ich in die Vorbereitungsklasse des ukrainischen Staatsgymnasiums des klassischen Typus in Stanislau übergegangen, wo ich auch die 8 Gymnasialklassen in den Jahren von 1922 bis 1930 absolviert und am 21. Mai 1930 die Reifeprüfung bestanden habe. Im Herbst 1930 wurde ich an der Universität zu Lemberg (Lwiw) immatrikuliert, wo ich in den Jahren von 1930 bis 1936 (16 Trimester) Medizin studierte und am 25. Juni 1937 das ärztliche Diplom erhalten habe. Vom 1. September 1937 bis 10. Oktober 1938 habe ich als Arzt im „Allgemeinen Krankenhaus" zu Stanislau auf den verschiedenen Abteilungen gearbeitet. Auf die Einladung der Alexander-von-Humboldt-Stiftung bin ich im Dezember 1938 nach Deutschland, und zwar nach Berlin gekommen, um meine Kenntnisse auf dem Gebiet der inneren Medizin zu vervollständigen. Im Dezember 1938 wurde ich an der Universität zu Berlin immatrikuliert und habe dort 3 Semester belegt und war 2 Trimester beurlaubt. Seit Anfang 1939 bin ich als Volontärarzt in den Krankenhäusern Berlins tätig, und zwar vom 2. Januar bis 15. März im Krankenhaus Westend auf der I. Inneren Abteilung bei Prof. Dr. Umber, vom 16. März bis 14. Juni an der I. Medizinischen Universitätsklinik und Poliklinik der Charité bei Prof. Dr. Siebeck und seit dem 15. Juni 1939 bis jetzt an der II. Medizinischen Universitätsklinik der Charité bei Prof. Dr. von Bergmann. An der II. Med. Klinik habe ich bei Prof. Dr. Brentano vorliegende Arbeit ausgefertigt.

Berlin, den 31. Mai 1940.

Mykola Hruškevyč.

Zum Schluß ist es mir eine angenehme Pflicht, allen, die mir bei der Ausfertigung dieser meiner Arbeit geholfen haben, meinen wärmsten Dank auszusprechen.

Zuerst gestatte ich mir, Herrn Prof. Dr. med. Brentano für die Überlassung des Themas zu danken. Ferner danke ich Fräulein Hanna Reuker für die technische Hilfe und für die guten Ratschläge bei den Laboruntersuchungen, Herrn Dr. med. Hans Friedrichs für jederzeitige Hilfsbereitschaft während der Durchführung der Versuche und Herrn Dr. med. Heinrich Schlebusch für das Durchlesen und die Stilverbesserung des Manuskriptes.

Es sei mir außerdem gestattet, der Hohen Medizinischen Fakultät der Friedrich-Wilhelms-Universität zu Berlin, Herrn Prälat Dr. Petro Werhun, Herrn Direktor Albert Büttner und Herrn Direktor Franz Füssel, die mir in der materiellen Hinsicht die Veröffentlichung meiner Dissertation ermöglichten, herzlich zu danken.

Speziellen Dank bin ich noch der „Alexander-von-Humboldt-Stiftung“ schuldig, deren Stipendium mir die Möglichkeit gegeben hat, diese wissenschaftliche Arbeit anzufangen und erfolgreich zu vollenden.